

## КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К ХГЧ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Спиридонова Н.В.<sup>1</sup>, Басина Е.И.<sup>1</sup>, Клыкова О.В.<sup>1</sup>, Щукин Ю.В.<sup>1</sup>.

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии №1, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; basina83@inbox.ru*

Проведен сравнительный анализ содержания профилей эмбриотропных аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови пациенток с миомой матки и здоровых пациенток и выявлена динамика изменения данного показателя после проводимого лечения миомы матки (консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий). В ходе исследования было выявлено, что уровень аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки достоверно выше по сравнению со здоровыми женщинами. После проведенного органосохраняющего лечения — консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий — нормализация уровня аутоантител к ХГЧ произошла в обеих группах. Однако более значимая положительная динамика была обнаружена в группе пациенток, которым была выполнена эмболизация маточных артерий. Таким образом, эмболизация представляет интерес в качестве органосохраняющего метода лечения миомы матки не только для женщин, уже реализовавших свою репродуктивную функцию, но и для пациенток, сохраняющих репродуктивные планы.

Ключевые слова: миома матки, бесплодие, ХГЧ, анти-ХГЧ синдром, аутоантитела

## CLINICAL ASPECTS OF CONCENTRATION OF AUTOANTIBODIES TO HCG IN SERUM OF PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA OF REPRODUCTIVE AGE.

Spiridonova N.V., Basina E.I., Klykova O.V., Shukin V.U.

*Samara State University, 89 Chapayevskaya St., 443099, Samara, Russia, basina83@inbox.ru*

A comparative analysis of the contents of profiles of autoantibodies to embryotropic hCG in serum of patients with uterine leiomyoma and healthy patients and revealed the dynamics of change of this indicator after the treatment of uterine leiomyoma (conservative myomectomy and uterine artery embolization). It was found that the level of autoantibodies to hCG in blood of patients with uterine leiomyoma is significantly higher in comparison with a healthy contingent of women. After conservative myomectomy and uterine artery embolization, normal levels of antibodies to hCG have been occurred in both groups. However, a significant positive trend was observed in the group of patients who underwent uterine artery embolization. Thus, embolotherapy seems to be a perspective organ-preserving method of treatment of uterine leiomyoma, not only for women, who have already realized their reproductive function, but also for the patients, preserving reproductive plans.

Keywords: uterine leiomyoma, infertility, hCG, autoantibodies, anti-hCG syndrome

Лейомиома матки является одним из самых распространенных заболеваний у женщин всего мира. Статистика свидетельствует о том, что частота встречаемости данной патологии составляет 12–25% от всех гинекологических заболеваний и достигает максимальных значений в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте [14; 15]. По данным Сидоровой И.С. этот показатель еще выше и составляет 55%. Однако существует мнение, что истинная доля этого заболевания (как у нас в стране, так и за рубежом) находится на уровне 77% [1]. Частота встречаемости миомы матки у женщин репродуктивного возраста достаточно высока и достигает 25–35% [11], а после 30 лет риск возникновения миомы матки возрастает еще более: до 76–80% [14].

Быстрый рост опухоли наблюдается в перименопаузальном (у 43,6%) и репродуктивном возрасте (у 48–60% больных), что нередко служит одной из причин бесплодия [13].

Число случаев первичного бесплодия у больных миомой матки составляет 18–24%, вторичного — 25–56% [5]. У 15–22% женщин, страдающих миомой матки, наблюдается привычное невынашивание беременности, т.е. в 2–3 раза чаще, чем у женщин без миомы [2]. Определенную роль в развитии бесплодия при миоме матки играют механические факторы [4]. Миома матки может быть причиной бесплодия, когда узел располагается в области трубного угла, сдавливает интерстициальную часть трубы и нарушает ее проходимость.

Наличие подслизистой или межмышечной миомы служит постоянным раздражающим фактором и нередко ведет к нарушению сократительной активности миометрия. При миоме матки нередко изменяется ее полость, отмечаются неровности рельефа эндометрия, что затрудняет проходимость сперматозоидов и яйцеклетки. Кроме того, нарушения рецепторного аппарата, возникающие у больных миомой матки, могут препятствовать адекватной подготовке эндометрия к реализации генеративной функции [1]. Однако маточный фактор, по-видимому, редко является единственной и непосредственной причиной бесплодия у таких больных.

Малоизученными остаются генетические, а также иммунологические причины формирования бесплодия. За последнее время достигнут определенный прогресс в изучении влияния дисбаланса в иммунной системе и аутоиммунных нарушений на развитие бесплодия.

Одной из форм иммунологического бесплодия является состояние, характеризующееся выработкой у женщин специфических антител в ответ на чужеродные антигены под действием различных факторов [16].

В 1990-х гг. при проведении клинических испытаний вакцины для регуляции фертильности, созданной на основе  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), у всех исследуемых женщин индуцировалась продукция высокого уровня антител к ХГЧ (анти-ХГЧ) и наблюдался контрацептивный эффект [3; 12]. Изучение иммунологического профиля молекулы ХГЧ показало, что, кроме  $\alpha$ -субъединицы, общей для всех гликопротеиновых гормонов (ХГЧ, фолликулостимулирующего гормона — ФСГ, лютеинизирующего гормона — ЛГ и тиреотропного гормона), общие антигенные детерминанты есть и на  $\beta$ -субъединице. Так, ХГЧ и ЛГ имеют высокую степень гомологии (85%)  $\beta$ -субъединиц и связываются с одним и тем же рецептором.

В середине 1990-х гг. была разработана методика иммуноферментного анализа для определения анти-ХГЧ антител в сыворотке крови. При изучении свойств антител

установлено, что они направлены как к  $\alpha$ -, так и к  $\beta$ -субъединицам ХГЧ и перекрестно реагируют с ЛГ и ФСГ [7;10].

### **Цель исследования**

Провести сравнительный анализ содержания профилей эмбриотропных аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови пациенток с миомой матки и здоровых пациенток, а также выявить динамику изменения данного показателя после проводимого лечения миомы матки (консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий).

### **Материалы и методы исследования**

Оценка среднего содержания профилей аутоантител к ХГЧ проводилась 34 пациенткам репродуктивного возраста с миомой матки, из которых 16 пациенткам впоследствии выполнялась консервативная миомэктомия (вторая группа) и 18 пациенткам с миомой матки, которым впоследствии была выполнена эмболизация маточных артерий (третья группа). Полученные результаты сравнивались с уровнем профилей эмбриотропных аутоантител к ХГЧ у 30 здоровых пациенток репродуктивного возраста, которые составили контрольную группу (группа первая).

Исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус», Москва). Фотометрирование проводили при длине волны 450 нм с помощью спектрофотометра Multiskan FC («Termo scieniric», Финляндия). Расчет средней индивидуальной иммунореактивности каждого анализируемого образца сыворотки крови (в процентах от среднепопуляционных, контрольных значений), а также отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из используемых антигенов производили с использованием компьютерной программы OFFIS-3.

Оценка полученных результатов производилась согласно алгоритму, предоставленному производителем набора реагентов ЭЛИ-П-Комплекс МИЦ «Иммункулус»: нормальное значение сывороточных концентраций АТ-маркеров находится в диапазоне  $-20...+10\%$  от уровня СИР (средняя индивидуальная иммунореактивность), пограничные (умеренные) отклонения:  $+11...+20\%$  и  $-21...-30\%$ , при этом соответствующие АТ-маркеры указывают на относительно небольшие изменения в соответствующих органах, достоверные (выраженные) отклонения находятся в диапазоне: более  $+20\%$  или менее  $-30\%$ , тогда АТ-маркеры указывают на существенные изменения в соответствующих органах и системах [9, 219].

Консервативная миомэктомия пациенткам исследуемой группы производилась четырьмя способами: лапаротомным, лапароскопическим, вагинальным с

лапароскопической ассистенцией, а также минилапаротомным под контролем лапароскопии – с использованием аппарата фирмы Karl Storz.

Эмболизация маточных артерий всем пациенткам проводилась под местной анестезией на ангиографических комплексах последнего поколения Axiom Artis (Siemens) и Innova 3100 (GEMS). Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. В качестве эмболизата использовались микроэмболы 700–1000 Нм PVA (COOK, США). В качестве контрастного вещества использовали 60 и 76% урографин, омнипак. На одну инъекцию расходовали от 5–10 мл (при суперселективном введении) до 30–35 мл (при выполнении тазовой артериографии) контрастного вещества.

### Результаты исследования и их обсуждение

Среди клинических проявлений миомы матки преобладали: болевой синдром, нарушения менструального цикла по типу менометроррагий, нарушения функций тазовых органов по типу учащенного мочеиспускания либо, напротив, задержек мочеиспускания, а также сочетания болевого синдрома и менометроррагий (рис. 1).

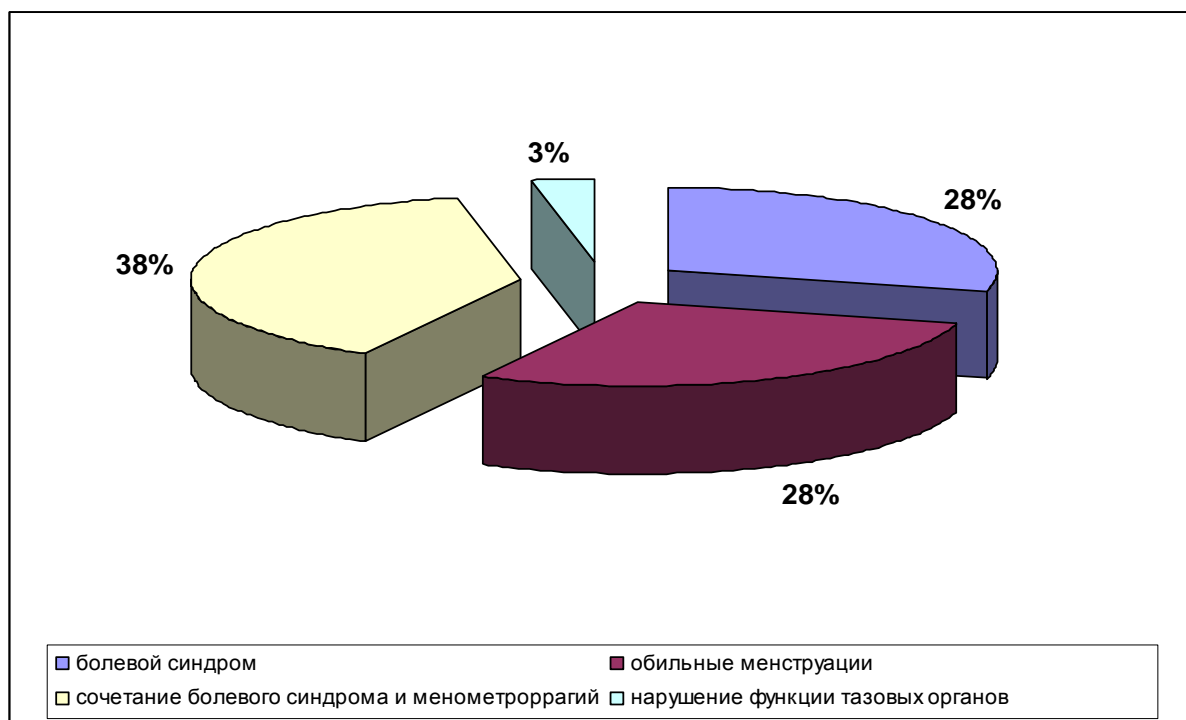
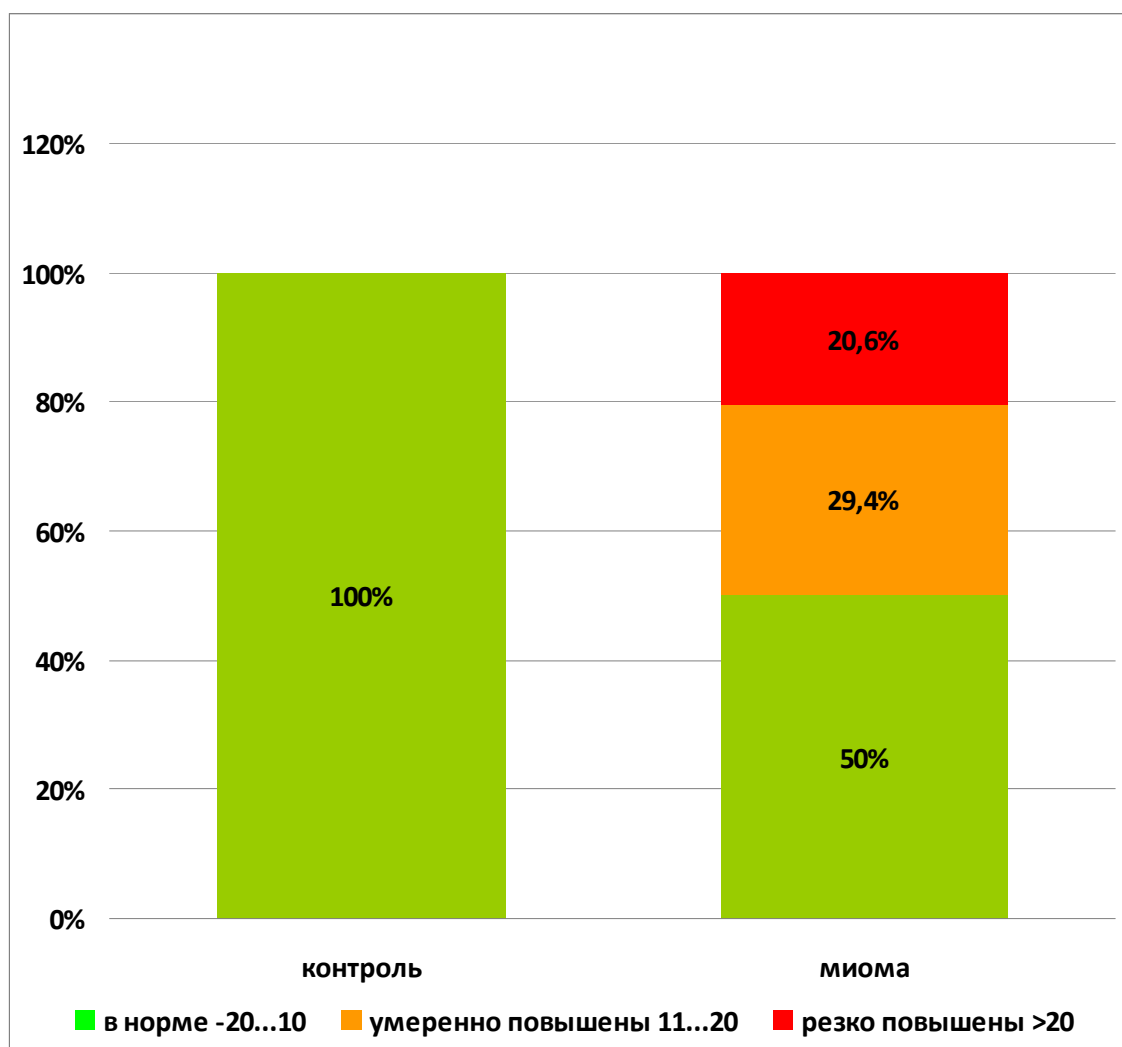


Рис. 1. Структура клинических проявлений миомы матки в исследуемых группах пациенток

Нами установлено, что у пациенток с миомой матки отмечался достаточно высокий процент бесплодия: 47,1% (16) ( $p < 0,001$ ), причем частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия была сопоставима: 43,7% (7) и 56,3% (9) соответственно ( $p = 0,5$ ).

В контрольной группе молодых здоровых женщин средний уровень аутоантител к ХГЧ находился в пределах  $-3,00 \pm 0,98\%$ . В группе пациенток с миомой матки значения

содержания аутоантител к ХГЧ были в пределах нормы в 50% случаев, и у 50 % пациенток отмечалось повышение уровня аутоантител различной степени выраженности ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Повышенный уровень аутоантител к ХГЧ отмечался у 62,5% (10) пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что 7 женщин из группы пациенток с миомой матки и повышенным уровнем ХГЧ не предъявляли жалоб на бесплодие, но и не планировали беременность.



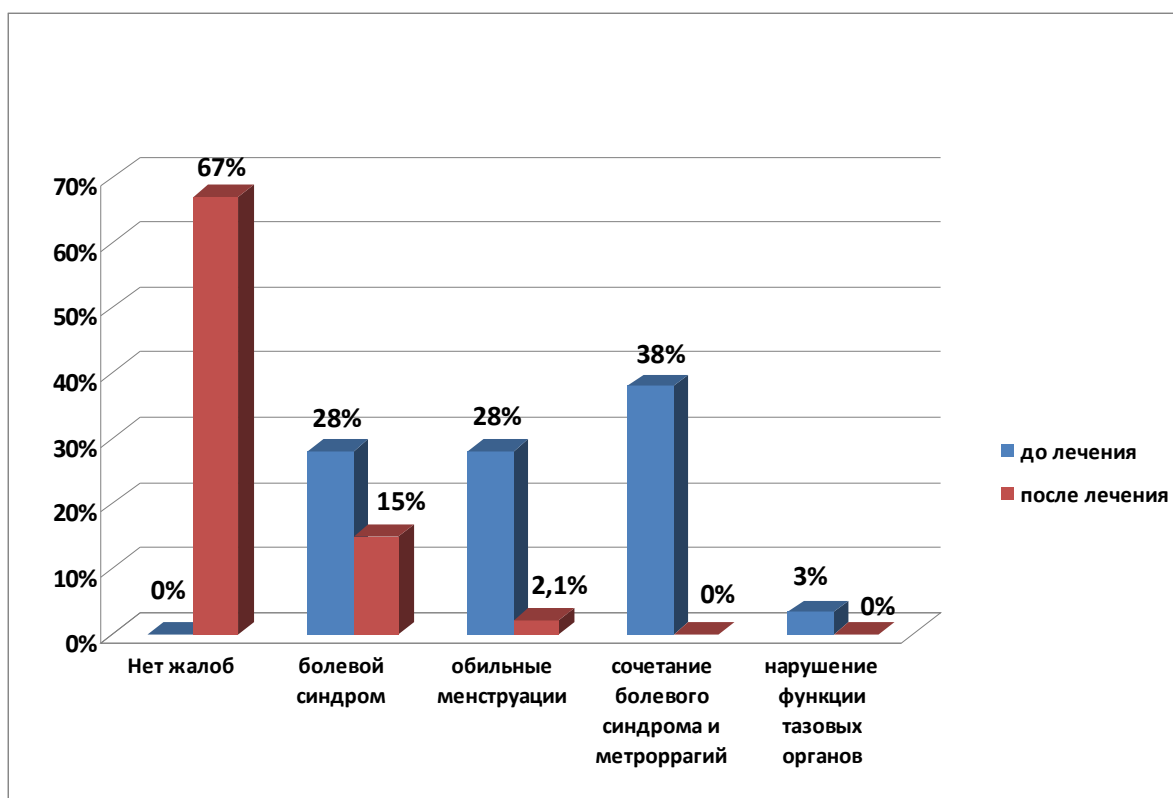
$p < 0,001$

Рис. 2. Качественные показатели профилей аутоантител к ХГЧ до лечения миомы матки

Таким образом, повышение уровня аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки является косвенным свидетельством проявления анти-ХГЧ синдрома и, возможно, приводит к нарушениям процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нарушению формирования хориона. Кроме того, можно сделать предположение о том, что наличие миомы матки является фактором риска по возникновению бесплодия и невынашивания беременности вследствие повышения уровня аутоантител к ХГЧ.

Пациенткам с миомой матки и сопутствующим бесплодием в качестве метода лечения в зависимости от особенностей расположения узлов и их кровоснабжения была выбрана консервативная миомэктомия – 11 пациенткам (68,8%), и только в 5 случаях — эмболизация маточных артерий (31,2%) (данный метод лечения применялся пациенткам с вторичным бесплодием). При этом повышенные уровни аутоантител к ХГЧ были выявлены у 43,7% пациенток, которым впоследствии была выполнена консервативная миомэктомия, и у 55,5% пациенток, которым выполнялась эмболотерапия (рис. 4).

Через 5 месяцев после проводимого лечения миомы матки отсутствие каких-либо жалоб отмечали 67% пациенток ( $p < 0,001$ ), практически в 2 раза уменьшилось число пациенток с проявлениями болевого синдрома ( $p = 0,007$ ) и в 14 раз сократилось количество женщин, страдавших маточными кровотечениями ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

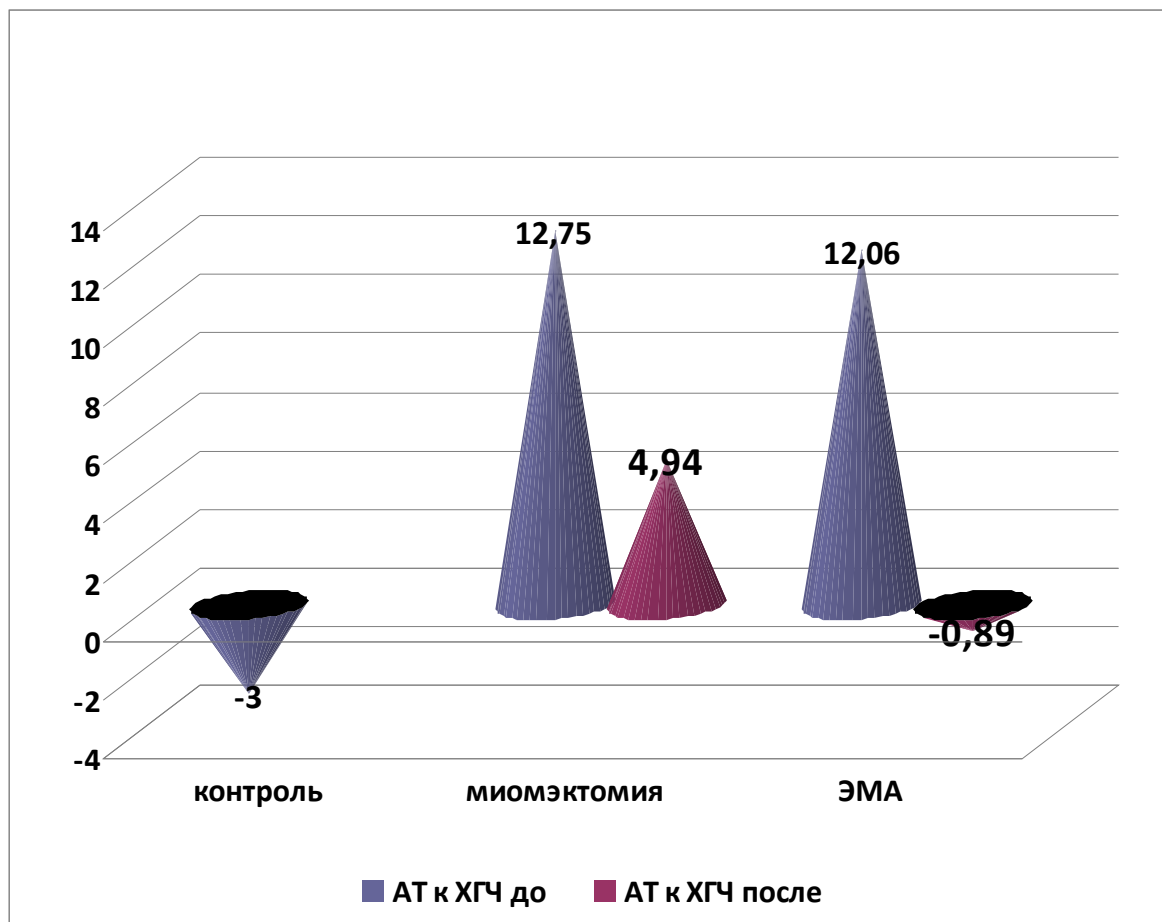


$p = 0,003$

Рис. 3. Динамика клинических проявлений миомы матки до и после проведенного лечения

Кроме оценки динамики клинических проявлений, установлено снижение среднего уровня содержания профилей аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови у пациенток после консервативной миомэктомии на 61% ( $p = 0,003$ ), а у пациенток после эмболизации маточных артерий – на 107% (вплоть до отрицательных значений) ( $p < 0,001$ ). Средние показатели содержания аутоантител к ХГЧ были сопоставимы в обеих группах ( $p = 0,629$ ). Более высокие темпы снижения уровня и нормализации показателей содержания аутоантител к ХГЧ были

отмечены у пациенток после эмболизации маточных артерий ( $p=0,05$ ) (рис.

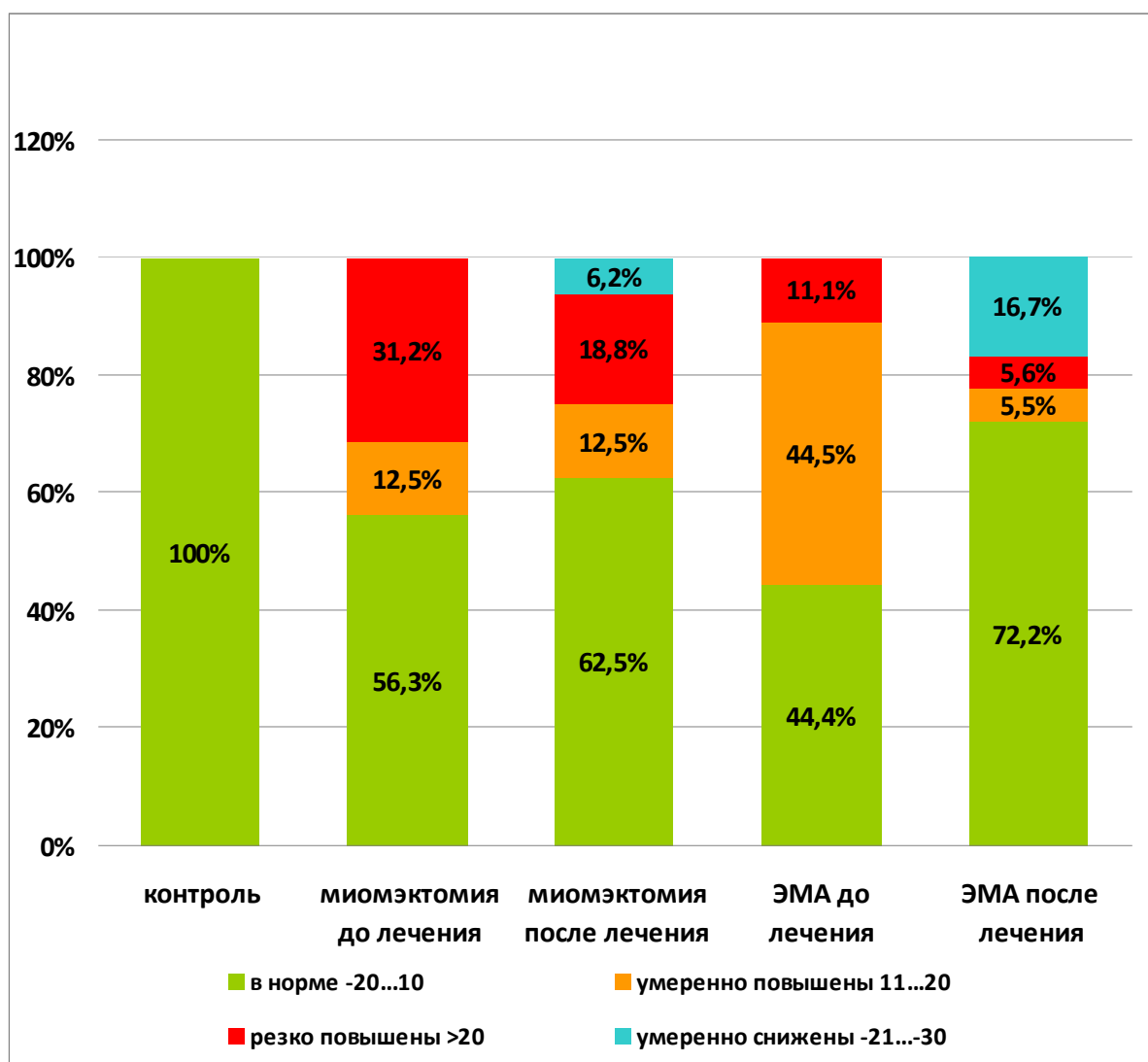


4).

$p=0,014$ .

Рис. 4. Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к ХГЧ до и после лечения (%)

Нормализация и даже снижение показателей аутоантител к ХГЧ до умеренных значений наступила у 68,7% пациенток после консервативной миомэктомии ( $p<0,001$ ) и у 88,9% пациенток после эмболизации маточных артерий ( $p<0,001$ ). Необходимо отметить, что количество женщин с резко повышенным уровнем аутоантител к ХГЧ сократилось у женщин после консервативной миомэктомии на 12,4%, а после эмболотерапии — на 5,5% ( $p<0,001$ ) (рис. 5).



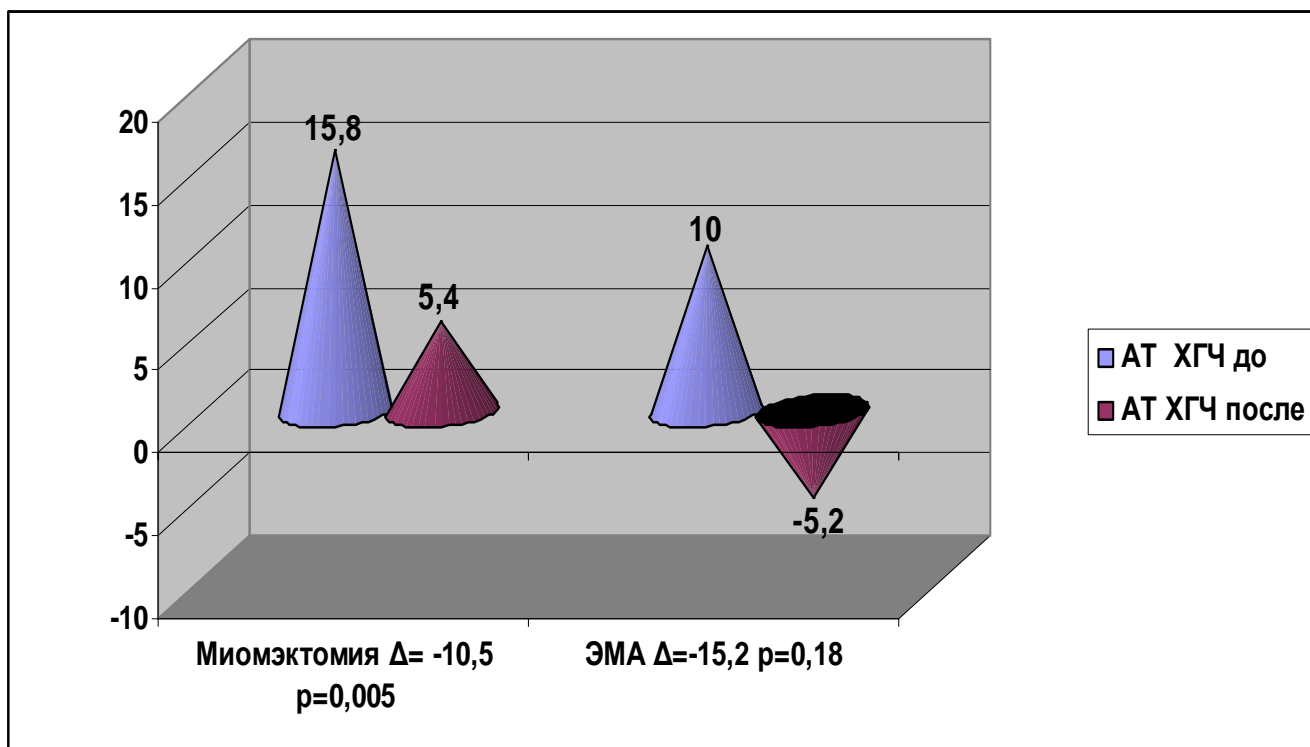
$p=0,002$ .

Рис. 5. Динамика изменения уровня качественных показателей профилей аутоантител к ХГЧ до и после лечения

При анализе динамики изменения показателей аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки и с сопутствующим бесплодием снижение содержания данных аутоантител наступило как после консервативной миомэктомии, так и после эмболизации маточных артерий (рис.

б).





*Рис. 6. Сравнительный анализ изменения содержания профилей аутоантител к ХГЧ после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием*

После проведенного лечения в течение 2 лет беременность наступила у 7 пациенток после консервативной миомэктомии (в 2 случаях в результате ЭКО) и у 3 пациенток после ЭМА. У каждой из пациенток, реализовавших впоследствии свою репродуктивную функцию, отмечалась нормализация уровня аутоантител к ХГЧ, средний уровень профилей аутоантител к ХГЧ у данного контингента женщин составил  $+2,06 \pm 3,15\%$ . Во всех случаях беременность завершилась срочными оперативными родами путем операции кесарево сечение, при этом родились дети с хорошей оценкой по шкале Апгар.

### **Обсуждение и выводы**

В ходе нашего исследования было выявлено, что уровень аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки достоверно выше по сравнению со здоровым контингентом женщин. Снижение содержания рецепторов к ХГЧ в клетках миомы, избыток свободного ХГЧ и повышение уровня аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки являются косвенным свидетельством проявления анти-ХГЧ синдрома и, возможно, приводят к нарушениям процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нарушению формирования хориона. Кроме того, можно сделать предположение о том, что наличие миомы матки является фактором риска возникновения бесплодия и невынашивания беременности вследствие повышения уровня аутоантител к ХГЧ.

После проведенного органосохраняющего лечения — консервативной миомэктомии и

эмболизации маточных артерий — нормализация уровня аутоантител к ХГЧ произошла в обеих группах. Однако более значимая положительная динамика была обнаружена в группе пациенток, которым была выполнена эмболизация маточных артерий. Таким образом, эмболотерапия представляет интерес в качестве органосохраняющего метода лечения миомы матки не только для женщин, уже реализовавших свою репродуктивную функцию, но и для пациенток, сохраняющих репродуктивные планы.

Полученные нами данные патогенетически обоснованы результатами проведенных ранее исследований. Рядом авторов было выявлено более низкое содержание рецепторов к ХГЧ/ЛГ, способных связывать ХГЧ с более низкой молекулярной массой, в клетках лейомиомы по сравнению с нормальным миометрием. Избыток свободного ХГЧ приводил к снижению его связывания с рецепторами в нормальном миометрии ([19], что, возможно, служило причиной бесплодия у пациенток с миомой матки. Связывание антител с ХГЧ приводит к нарушению взаимодействия гормона с рецептором, что ведет к регрессии желтого тела и прерыванию беременности. Также антитела к ХГЧ способны усиливать антителозависимую цитотоксичность Т-лимфоцитов, направленную на клетки трофобласта, продуцирующие ХГЧ. Выделяемые при этом провоспалительные цитокины вызывают некроз децидуальной ткани [12].

J.L. Könyei et al. (1998) экспериментально доказали стимулирующий эффект, который оказывает ХГЧ на рост миомы матки посредством механизма молекулярной мимикрии с ЛГ. Причем аутоантитела к рецепторам ХГЧ/ЛГ и к ХГЧ блокировали данный эффект [18].

В более позднем исследовании А. Nogiuchi et al. (2000) выявили патогенетические механизмы стимулирующего влияния ХГЧ на рост и прогрессию миомы матки посредством увеличения синтеза пролиферативного ядерного клеточного антигена, циклина Е и белка cdc2 [17].

Таким образом, содержание уровня профилей аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови и динамику их изменения можно рассматривать в качестве критерия, характеризующего возможность реализации репродуктивной функции пациентки, а также возможности правильной коррекции ее нарушений.

### **Список литературы**

1. Буянова С.Н. Современные представления об этиологии патогенезе и морфогенезе миомы матки. / Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В, Петракова С.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2006. — № 6. — С. 45–51;

2. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М., 2004. – С. 396.
3. Кирющенков П.А., Сухих Г.Т., Ванько Л.В. и др. Клинико-иммунологическое значение аутоантител к хорионическому гонадотропину при невынашивании беременности // Акуш. и гин. — 1996. — № 4. — С. 14–16.
4. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М: Миклош. 2005; 162.
5. Кулаков, В. И., Адамян, Л. В., Мынбаев, О. А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М., 2000. – С. 405.
6. Л.М. Тухватуллина. Адьювантные и альтернативные методы лечения больных миомой матки / Л.М. Тухватуллина, Е.Ю. Антропова // Казанский медицинский журнал. – 2007. — Т. 88, № 2.
7. Менжинская И.В., Безнощенко О.С., Кирющенков П.А., Ванько Л.В. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях репродуктивной функции у женщин // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 1.
8. Миома матки: этиология, патогенез, тактика акушера-гинеколога: учебное пособие для врачей. / Спиридонова Н.В., Шатунова Е.П., Басина Е.И. – Самара: ООО «Офорт»: ГБОУ ВПО СамГМУ, 2013. – 160 с.
9. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). — М.: Миклош, 2010. — 219 с.
10. Пономарева И.В., Сухих Г.Т., Никитин Э.Б. и др. Аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека при привычном невынашивании беременности // Бюл. экспер. биол. — 1996. — № 4. — С. 450–452.
11. Самойлова Т.Е. Перспективы применения аналогов рилизинг-гормона гонадотропинов и антигестагенов в комбинированном лечении больных с миомой матки / Самойлова Т.Е. // Акушерство и гинекология. – 2006. — С. 34–40.
12. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М., 2010.
13. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики). / Сидорова И.С. — М: МИА, 2002.
14. Сидорова И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки. / Сидорова И.С., Н.А. Шешукова, С.В. Закоблукова // Гинекология. — 2006. — № 4. С. 57–60.
15. Спиридонова Н.В., Басина Е.И. Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий // Известия Самарского научного центра РАН. – 2015. С. 381–388.

16. Униговская М.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациенток с бесплодием, ассоциированным с высоким уровнем антиспермальных антител. Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. Челябинск. 2011.  
A. Horiuchi, T. Nikaido, T. Yoshizawa, K. Itoh, Y. Kobayashi, T. Toki, I. Konishi, S. Fujii. HCG promotes proliferation of uterine leiomyoma cells more strongly than that of myometrial smooth muscle cells in vitro. *Molecular Human Reproduction*, Jun 2000.
17. J.L. Környei, Z.M. Lei and C.V. Rao. Human myometrial smooth muscle cells are novel targets of direct regulation by human chorionic gonadotropin. *Biology of Reproduction*. 1998.
18. M. Singh, J. Zuo, X. Li, G. Ambrus, Z.M. Lei, M.A. Yussman, J.S. Sanfilippo, C.V. Rao. Decreased expression of functional human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in human uterine leiomyomas. *Biology of Reproduction (Impact Factor: 3.45)*. 10/1995; 53(3):591-7.
19. Pala A., Coghi I., Spampinato G. et al. Immunochemical and biological characteristics of a human autoantibody to human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone//*J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — Vol. 67, № 6. — P. 1317–1321.
20. Stevens V.C. Current status of antifertility vaccines using gonadotrophin immunogens//*Immunol. Today*. — 1986. — Vol. 7. — P. 369–374.

**Рецензенты:**

Калинкина О.Б., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 СамГМУ. ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Самара;  
Шляпников М.Е., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО СамГМУ. ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ИПО, г. Самара.