

Соколова Ю.А., Лукач А.А.

Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом

МУ ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; Кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, г. Екатеринбург

Sokolova Y.A., Lukach A.A.

Clinical and immunological aspects of uterine mioma with chronic endometritis

Резюме

Цель работы: определить состояние системного иммунитета у больных с миомой матки в сочетании с хроническим эндометритом, оптимизировать алгоритм лечения и реабилитации репродуктивного здоровья. Хирургическое лечение в объеме миомэктомии проведено 72 женщинам. У пациенток изучались: состояние системного иммунитета, микробный пейзаж цервикального канала, биоптатов эндометрия и узлов миом. Хронический эндометрит подтвержден патоморфологически. Пациентки репродуктивного возраста разделены на 2 группы: I – больные с миомой матки в сочетании с хроническим эндометритом (n=37), II – пациентки с миомой матки без хронического эндометрита (n=35). В результате исследований была подтверждена роль инфекции в генезе миомы матки, что подтверждается выявлением условно-патогенных микроорганизмов, прежде всего *Mycoplasma hominis* и их мутантных штаммов, что является маркером вторичного иммунодефицитного состояния и как следствие причины персистенции данных микроорганизмов. Изменение клеточного иммунитета реализуется в снижении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD16+). Оптимизированное комплексное лечение данных пациенток позволяет с высокой эффективностью добиться хороших результатов, в том числе элиминации микробных патогенов (в 97% случаев), что крайне важно для восстановления и сохранения репродуктивной функции.

Ключевые слова: Миома матки, хронический эндометрит, инфекция, иммунитет

Summary

The aim of work is to define a condition of system immunity at patients with a uterine myoma with chronic endometritis, to develop algorithm of treatment and rehabilitation of reproductive health. Surgical treatment (myomectomy) is spent to 72 women. At patients were studied: condition of system immunity, a microbic landscape from uterine cervix, endometrium and knots of myomas. Chronic endometritis it is confirmed pathomorphological. Patients of reproductive age were divided into 2 groups: I: patients with a uterine myoma in a combination with chronic endometritis (n=37), II – patients with a myoma of a uterus without chronic endometritis (n=35). As a result of researches the infection role in genesis of uterine myomas that proves to be true revealing of is conditional-pathogenic microorganisms, first of all *Mycoplasma hominis* and their mutant strains, that is a marker of immunosuppressed state. Change of cellular immunity is realized in decrease in subpopulations T-cells (CD3 +, CD8 +, CD16 +). Complex treatment of the given patients allows with high efficiency (97 %) that is the extremely important for restoration and preservation of reproductive function.

Keywords: uterine myoma, chronic endometritis, infection, immunity

Введение

Несмотря на большое число исследований, проведенных в последние годы, до сих пор остаются неясными многие вопросы этиологии и патогенеза миомы матки. В последнее десятилетие интересы исследователей были направлены на изучение иммунологических аспектов в генезе данной патологии. Но это отражает только одну сто-

рону патогенеза, поскольку известно, что данное заболевание является мультифакториальным. Данные патоморфологии показывают, что миома матки, гиперплазия эндометрия, аденомиоз, как правило, сопровождаются хроническим воспалительным процессом эндометрия [1].

Хронический эндометрит (ХЭ) занимает важное место среди воспалительных заболеваний женских поло-

вых органов вследствие серьезности и тяжести как непосредственно клинических проявлений, так и последствий и осложнений, связанных с ним. Данное заболевание встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте и ведет к нарушению менструальной и генеративной функций, нередко является причиной осложненного течения беременности, родов и послеродового периода, а также служит причиной бесплодия [2].

Частота хронического эндометрита, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах – от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты данной патологии, что, возможно связано с ростом числа аборт, различных внутриматочных манипуляций. Если роль микробного фактора при остром эндометрите очевидна, то вопрос о роли его в поддержании хронизации воспалительного процесса остается дискуссионным. Нет четких данных о том, когда микробный фактор исчезает из организма: во время или после проводимой терапии. Клиническая картина показывает, что часто роль первичного возбудителя при хроническом воспалении утрачивается с усилением роли вторичного инфицирования. Нередко течение хронических воспалительных заболеваний может быть отягощено проявлением дисбактериоза вследствие отрицательного побочного действия лекарств и суперинфекции (аутоинфекция условно-патогенными микроорганизмами) [3].

Определению роли инфекций как триггерного фактора в патогенезе лейомиомы матки способствовало выявление характерной реакции миометрия при развитии в матке миометрита. Оказалось, что при этом острые формы миометрита протекают нередко с дистрофией и дисфункцией гладкомышечных волокон. Если процесс стихает, то развивается картина хронического миометрита с наличием круглоклеточных инфильтратов, разрастанием соединительнотканых волокон, наличием очаговых или чаще диффузных лимфоцитарных скоплений. При тщательном морфологическом исследовании маток, пораженных эндомиометритом, вокруг воспалительных очагов выявляются зачатки миоматозных узлов [4].

Цель исследования – определение состояния системного иммунитета у больных с миомой матки в сочетании с хроническим эндометритом, для оптимизации алгоритма лечения и реабилитации репродуктивного здоровья.

Материалы и методы

В гинекологической клинике МУ ГКБ № 40, являющейся базой кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета УГМА г. Екатеринбург с 2003 по 2009 гг. проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование 72 женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Пациентки были направлены в гинекологический стационар для оперативного лечения по поводу миомы матки интерстициально и интерстициально-субсерозной локализации миоматозных узлов. За 1-2 месяца до основного этапа операции пациенткам проводилось комплексное обследование

включающее, кроме общеклинических, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование основных показателей системного иммунитета, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала. С целью уточнения состояния эндометрия, выбора и объема лечения всем женщинам проводилась гистероскопия с гистологическим и бактериологическим исследованием биоптатов эндометрия. После чего пациентки были разделены на 2 группы: I группа: больные с миомой матки в сочетании с ХЭ (37 женщин) в возрасте $36,2 \pm 0,8$ лет, II группа – пациентки с миомой матки без ХЭ (35 человек) в возрасте $35,6 \pm 1,2$ лет. Субсерозное расположение узлов миомы диаметром от 3 до 10 см наблюдалось у 12 пациенток из первой и у 15 женщин и второй группы, интерстициальное и интерстициально-субсерозное расположение миоматозных узлов диаметром от 4 до 8 см имелось у 25 пациенток из первой и у 20 женщин из второй группы. Множественное поражение (от 3х до 5 узлов миомы) наблюдалось у 15 и 11 женщин соответствующих групп.

Группу контроля (для сопоставления иммунологических показателей) составили 30 здоровых женщин.

Оперативное лечение в объеме миомэктомии (с сохранением матки) было проведено всем женщинам, для выполнения в дальнейшем репродуктивной функции. Узлы миом исследовались на наличие инфекционных агентов, подвергались патоморфологическому и электронно-микроскопическому исследованиям.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ STATISTICA 6,0 MedCalc Version 7.4.2.0. и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Диагностика хронического эндометрита была основана на выявлении воспалительных инфильтратов в тканях эндометрия. Инфильтраты состояли из лимфоцитов с присутствием плазматических клеток, иногда нейтрофильных лейкоцитов. Часто присутствовал фиброз стромы эндометрия с расположением веретенообразованных стромальных элементов вокруг мелких желез.

Длительный хронический воспалительный процесс, как правило, связан с инфекцией. Инфекционные патогены способные, вызвать опухолевый рост, известны: прежде всего, это вирусы и микроорганизмы, способные к длительной персистенции в организме. Однако при снижении иммунитета возможность вызывать хроническое воспаление могут получать и условно-патогенные микроорганизмы. К ним относятся уrogenитальные микоплазмы: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*.

По результатам ПЦР теста и культурального исследования (>*104) материала из цервикального канала у больных первой группы были выявлены следующие возбудители: *Chlamidia trachomatis* у 2х пациенток (только ПЦР), *Ureaplasma urealiticum* у 21 (ПЦР) и 11 (культуральный метод), *Mycoplasma hominis* у 14 (ПЦР) и 24 (культуральный метод), сочетание *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* выявлено у 5 женщин (только ПЦР), CMV и Herpes virus I-II выявлены только методом ПЦР у

2х и 3х больных соответственно, *Gardnerella vaginalis* выделена у 4х женщин как ПЦР так и культуральным методом, *Candida albicans* обнаружена у 12 (ПЦР) и 6 женщин (культуральный метод). Количество лактобактерий у таких пациенток было в пределах 103-105 ст. При исследовании эндометрия инфекционные агенты выделены у 28 человек (75,6%). Среди них *Ureaplasma urealiticum* у 11 (ПЦР) и 5 (культуральный метод), *Mycoplasma hominis* у 12 (ПЦР) и 22 случаях (культуральный метод), сочетание *Ureaplasma urealiticum* и *Mycoplasma hominis* выявлено у 3х женщин (только ПЦР), *Herpes virus I-II* выявлен методом ПЦР у 2х больных, *Gardnerella vaginalis* выделена у 2х женщин как ПЦР так и культуральным методом.

У пациенток второй группы в цервикальном канале были обнаружены: *Mycoplasma hominis* у 6 (ПЦР) и 8 женщин (культуральный метод), *Ureaplasma urealiticum* у 3 (ПЦР) и 2 больных (культуральный метод), *Candida albicans* обнаружена у 5 (ПЦР) и 4 женщин (культуральный метод). Количество лактобактерий у этих пациенток было > 106 ст. При исследовании эндометрия никаких микроорганизмов идентифицировано не было.

Исследование методом секвенирования штаммов *Mycoplasma hominis* и *U. urealiticum*, выделенных из цервикального канала и эндометрия, которое было проведено на базе лаборатории кафедры микробиологии, вирусологии иммунологии (зав. кафедрой – д.м.н., проф. А.Г.Сергеев) показало разнородность данной популяции. При анализе 32 культур *Mycoplasma hominis* имеющих массивный рост (>104 КОЕ/мл), полученных от пациенток двух исследуемых групп, установлен средний титр КОЕ/мл, который оказался равным $6,12 \pm 0,19$ (от 104 до 109). При проведении секвенирования из 32 культур были обнаружены мутации в 14 (43,7%) пробах. У пациенток первой группы средний титр КОЕ составил $6,9 \pm 0,23$, а во второй – $5,4 \pm 0,6$, $p=0,017$. Анализ выделенных штаммов показал, что в первой группе мутантные штаммы оказались у 12 (50%) пациенток, а во второй у 2 (25%), $p=0,037$. Корреляционный анализ показал наличие достоверной положительной связи между титром КОЕ/мл и наличием хронического эндометрита ($r = +0,38$; $p=0,005$), у пациенток с обнаружением мутантных штаммов *Mycoplasma hominis*.

При обследовании пациентов на весь спектр возбудителей ИППП и условно-патогенной микрофлоры генитального тракта только *Mycoplasma hominis* являлись единственным этиологическим агентом в 80% случаев мутированных штаммов. Таким образом, наличие мутантных штаммов *Mycoplasma hominis* является показателем реализации вирулентных свойств данного микроорганизма. Наличие мутаций и их связь с более высоким показателями КОЕ, хроническим эндометритом указывает на их патогенность, а, следовательно, они могут служить причиной хронического воспалительного процесса у больных с сочетанными заболеваниями эндо- и миометрия. При проведении электронной микроскопии удаленных миоматозных узлов на ряде срезов выявлены характерные изменения клеток в результате вирусного поражения в частности – опустошение ядра и деструкцией цито-

плазмы. В одном случае у пациентки в миоматозном узле был обнаружен фрагмент миоцита с большим количеством *Gardnerella vaginalis*. Данный микроорганизм также был выделен из цервикального канала у данной пациентки. *Mycoplasma hominis* была выделена из биоптатов миом в 10 случаях, а *Ureaplasma urealiticum* у 6 пациенток (ПЦР). Таким образом, наличие микоплазм и гарднерелл в верхних отделах репродуктивного тракта, сопровождающаяся воспалением позволяет считать их активными участниками патологического процесса.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории клинической иммунологии Городского Диагностического центра лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка (гл. врач – д.м.н., проф. Я. Б. Бейкин). Изучались следующие показатели: дифференцировочные антигены Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, соотношение CD4/CD8); дифференцировочные антигены В-лимфоцитов (CD 20); NK-клеток (CD16); содержание сывороточных иммуноглобулинов А, М, G; активность фагоцитоза (моноциты, нейтрофилы), бактерицидная активность, маркер апоптоза CD95.

Одним из факторов, способствующих проникновению условно-патогенных микроорганизмов, может явиться системный и местный иммунитет. Известно, что длительная персистенция микроорганизмов может привести к индукции ими аутоиммунных реакций в организме, развитием вторичных иммунодефицитов и иммуносупрессии. Так по данным Раковской И.В., при персистенции микоплазм в перитонеальных макрофагах фагоцитарная активность клеток уменьшается до 800 раз [5].

При изучении системного иммунитета у женщин с миомой матки, выявлено снижение показателей CD3, CD8, CD16, ($1,2 \square 0,08$, $0,45 \square 0,06$, $0,18 \square 0,02$, и $1,4 \square 0,08$, $0,5 \square 0,03$, $0,17 \square 0,01$) в первой во второй группах, соответственно, в сравнении с группой контроля ($1,79 \square 0,2$, $0,9 \square 0,09$, $0,2 \square 0,01$) (Таблица № 1).

Обращает внимание группа женщин с миомой матки в сочетании с хроническим эндометритом, у которых были выделены мутантные штаммы *Mycoplasma hominis* ($n=12$). В этой группе наблюдалось более выраженное угнетение Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, снижение сывороточных иммуноглобулинов классов А и G, увеличении Ig M, бактерицидной активности.

По-видимому, генитальные микоплазмы, инфицируя ткани мио- и эндометрия, усугубляют патологический процесс и способствуют угнетению гуморального и клеточного иммунитета, что ведет к более быстрому прогрессированию заболевания.

Маркер апоптоза CD95 в 2,4-3 раза был ниже у женщин с миомой матки в сравнении с группой контроля, что свидетельствует об угнетении процессов запрограммированной гибели клеток, что может иметь значение в развитии и прогрессировании заболевания.

Таким образом, миому матки следует рассматривать, как патологический процесс, развивающийся под воздействием множества различных факторов, в том числе и условно-патогенной микрофлоры генитального тракта.

Таблица 1. Показатели системного иммунитета у исследуемых больных (M±m, абс.)

Показатели	I группа Миома матки в сочетании с ХЭ (n=37)	II группа «Чистая» миома матки (n=35)	Миома матки с обнаружением мутантных штаммов <i>Mycoplasma hominis</i> (n=12)	Контрольная группа (n = 30)
Лейкоциты 10 ⁹	5,7±0,4***	6,5 ±0,27	6,4 ±0,31	6,57 ±2,8
Лимфоциты 10 ⁹	1,67±0,09***	1,9 ±0,1**	1,4 ±0,14	2,7 ±0,55
CD 3	1,2±0,08	1,4 ±0,08***	0,91 ±0,11	1,79 ±0,28
CD 20	0,2±0,02	0,2 ±0,02	0,11±0,02**	0,23 ±0,015
CD 4	0,8±0,07	0,8 ±0,05	0,71 ±0,09	0,96 ±0,09
CD 8	0,45±0,06	0,5 ±0,03	0,3 ±0,08	0,97 ±0,09
CD 16	0,18±0,02***	0,17 ±0,02***	0,14 ±0,01***	0,2 ±0,01
CD 95, %	1,3±0,1***	1,4 ±0,2***	0,8 ±0,2***	4,2 ±0,4
Ig A, г/л	1,5±0,1	2,1 ±0,1	1,5 ±0,2	1,86 ±0,99
Ig M, г/л	1,8±0,1	2,0 ±0,1*	2,73 ±0,3*	1,05 ±0,32
Ig G, г/л	11,9±0,9	11,7 ±0,7	8,3 ±0,93**	13,50 ±1,3
НСТ, %	11,7±1,8	7,7 ±1,08	10,3±2,32	9,8 ±1,0
АФМ, 10 ⁹	0,25±0,02	0,18 ±0,04	0,2 ±0,03	0,2±0,02
АФН, 10 ⁹	2,8±0,6	2,64 ±0,40	4,01 ±0,23**	2,85±0,20
БА	36,0±3,04	38,5 ±2,5*	41,4 ±4,66*	27,3±3,4

*—различие с контрольной группой ($p < 0,05$).**—различие с контрольной группой ($p < 0,01$).***—различие с контрольной группой ($p < 0,001$).

До оперативного лечения, после верификации отсутствующего хронического эндометрита пациенткам первой группы проводилась антибактериальная терапия с учетом патогенности выделенных микроорганизмов. В качестве методики лечения была использована ступенчатая терапия, а именно: антибиотик из группы макролидов для внутривенного введения капельно 1 раз в сутки в течение 3 дней, затем на 7-й и 14-й дни лечения однократно перорально. Одновременно применялись антимиотики и оральные пробиотики для восстановления нормальной вагинальной микрофлоры.

Учитывая полученные результаты исследования иммунитета, антибактериальная терапия сочеталась с иммунотропной терапией (индукторы эндогенного интерферона).

В качестве предоперационной подготовки в течение 1 месяца и в послеоперационном периоде в течение 2х месяцев всем пациенткам была проведена терапия агонистами ГнРГ. Нами применялся гозерелина ацетат в форме депо (Золадекс 3,6мг, Astra Zeneca, Великобритания).

Хирургическое лечение проводилось всем больным под эндотрахеальным наркозом. С использованием лапароскопического доступа были прооперированы 46 женщин (22 из первой и 24 из второй группы). Лапаротомному доступу отдавалось предпочтение в случае наличия

множественной миомы матки с атипичным расположением миоматозных узлов - прооперированы 26 пациенток (15 из первой и 11 из второй группы). Всем пациенткам выполнены реконструктивно-пластические операции (миомэктомия) с сохранением матки. Во всех случаях проводилось тщательное ушивание матки после энуклеации узлов. Ложе ушивали двухрядными швами, используя в качестве шовного материала атравматическую рассасывающуюся нить «Викрил». На конечном этапе операции были использованы противоспаечные барьеры в виде геля (INTERCOAT) при лапароскопическом доступе и в виде сетки (INTERCEED) при лапаротомном доступе. Продолжительность операций у женщин двух групп существенно не различалась и составила в среднем 61,7±1,5 минут. Объем кровопотери не превышал 350 мл в обеих группах. Послеоперационный период в обеих группах протекал гладко. Средний койко-день после лапароскопической миомэктомии составил 3,5±0,7 и 4,8±1,2 после операций, выполненных лапаротомным доступом.

Контрольное исследование микрофлоры нижних отделов генитального тракта (через 3 месяца после антибактериальной терапии) у 97% женщин показало наличие лактобактерий в титре 106-109 КОЕ/мл. После прове-

дения курса лечения агонистами ГнРГ, женщины получали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в непрерывном режиме в течение 6 - 10 мес. В дальнейшем женщинам, не желавшим в ближайшее время иметь детей для профилактики миомы матки была установлена внутриматочная левоноргестрел содержащая релизинг - система (n = 13), другие продолжили прием КОК (n = 31). Преконцепционную подготовку к беременности получали 28 женщин, из которых беременность наступила у 21 пациентки. Остальные женщины продолжают подготовку к беременности.

Выводы

Таким образом, в результате проведенного исследования подтверждена роль инфекционной составляющей в патогенезе миомы матки, что подтверждается данными патоморфологических исследований эндометрия и миоматозных узлов, выявления условно-патогенных микроорганизмов, прежде всего *Mycoplasma hominis* и их мутантных штаммов. Выделение данных агентов является маркером вторичного иммунодефицитного состояния и как следствие причины персистенции данных микроорганизмов. Изменение клеточного иммунитета реали-

зуется в снижении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD16+).

Перед основным оперативным лечением считаем целесообразным, проведение гистероскопии с биопсией и бактериологическим исследованием эндометрия для диагностики хронического эндометрита и своевременной санации воспалительного процесса. Оптимизированное комплексное лечение пациенток позволяет с высокой эффективностью добиться хороших результатов, в том числе элиминации микробных патогенов (в 97% случаев), что крайне важно для восстановления и сохранения репродуктивной функции. ■

Соколова Ю.А. - врач акушер-гинеколог отделения гинекологии МУ ГКБ№40, г. Екатеринбург;
Лукач А.А. - к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета Уральской государственной медицинской академии Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Соколова Ю.А. Екатеринбург, ул. Волгоградская 189, e-mail: jul_sokolova@list.ru

Литература:

1. Лукач А.А. Гиперпластические процессы гениталий, ассоциированные с инфекционными патогенами: Дисс. на соискание уч.степени доктора мед.наук. Москва, 2010. - 261с.
2. Кузнецова А.В. Иммуноморфология хронического эндометрита. Дисс.на соискание уч.степени кандидата мед.наук. Москва, 2001. - 119с.
3. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 2-е изд. - СПб, 1995. - Кн.2.-С. 46-52.
4. Тихомиров А.Л. Роль воспаления в пусковых механизмах формирования лейомиомы матки // Охрана здоровья матери и ребенка. Сб. тезисов, М., 2000. - С. 306-307.
5. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции(Лекция Часть I)//Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 25-32.