

Особенности клинико-иммунологического статуса женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки

Т. Е. Бызова, О. Ю. Севостьянова, М. Н. Тарасова

Отделение гинекологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Peculiarities of clinico-immunological status of the women of reproductive age with uterine leiomyoma

T. E. Bizova, O. J. Sevostyanova, M. N. Tarasova

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Целью исследования явилось изучение особенностей клинико-иммунологического статуса с использованием современных инструментальных методов исследования у 190 больных лейомиомой матки в репродуктивном возрасте. Выявлены клинико-анамнестические факторы риска пролиферативного варианта опухоли, к которым отнесены ранний репродуктивный возраст, невынашивание в анамнезе, никотиновая зависимость. Периферическое звено иммунной системы у пациенток с лейомиомой матки характеризуется абсолютным и относительным лимфоцитозом, формирующимся за счет увеличения содержания основных популяций лимфоцитов и субпопуляций Т-клеток, а также повышением уровня сывороточных иммуноглобулинов: IgM и IgG. Маркером активации иммунной системы при пролиферативном варианте лейомиомы является достоверный рост относительного содержания Т-цитотоксических клеток.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, лейомиома матки, иммунитет.

Resume

The research has been aimed to the estimation of the peculiarities of clinico-immunological status of 190 patients of reproductive age with uterine leiomyoma using modern instrumental methods. Clinico-anamnestic risk factors of the proliferating variant of tumor were revealed: early reproductive age, history of miscarriage, nicotine abuse. Peripheral part of the immune system of patients with uterine leiomyoma is characterized by absolute and relative lymphocytosis due to the rise of main lymphocytes populations and T-cells subpopulations and by the increased levels of serum immunoglobulins: IgM and IgG. The reliable rise of the relative concentration of T-cytotoxic cells is the marker of the activation of immune system in proliferating variant of myoma.

Key words: reproductive age, uterine leiomyoma, immunity

Введение

Миома относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов и диагностируется у 20-25% женщин репродуктивного возраста. Изолированной причиной первичного бесплодия миома является в 17,7% наблюдений, вторичного — в 22,4% [1].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных лейомиоме матки, многие аспекты этиологии и патогенеза этого заболевания остаются предметом дискуссии. Современные представления основаны на научных фактах, полученных при проведении цитогенетических, эндокринологических, иммунологических исследований. Миому матки относят к доброкачествен-

ным опухолям, растущим из незрелых миоцитов сосудистой стенки матки. Результаты морфологических исследований подтверждают разную степень активности пролиферативных процессов в миоматозных узлах, что определяет разделение миомы на два варианта: простую и пролиферирующую опухоль [2].

Иммунная система контролирует процессы дифференцировки и роста миоцитов. В организме человека имеется иммунологический контроль над двумя основными процессами жизнедеятельности клеток: пролиферацией и апоптозом. В результате нарушения баланса этих процессов в миометрии возникает очаговая (локальная) гиперплазия миометрия. Подтверждением этого тезиса является повышение экспрессии в лейомиоме протоонкогена bcl-2 (ингибитор апоптоза) и маркера ki-67, отвечающего за клеточную пролиферацию. К основным системам, регулирующим пролиферацию и апоптоз, относят эндокринную и иммунную, которые имеют функциональную взаимосвязь [3].

Т. Е. Бызова — врач акушер-гинеколог отделения гинекологии, заочный аспирант;

О. Ю. Севостьянова — д. м. н., с. н. с., гл. акушер-гинеколог МЗ Свердловской области;

М. Н. Тарасова — младший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии.

Анализ литературы указывает на наличие изменений иммунного статуса у женщин с лейомиомой матки. Они касаются содержания иммунокомпетентных клеток периферической крови, уровня сывороточных интерлейкинов, активности системы комплемента и других показателей. Так известно, что активность гуморального и клеточного иммунитета снижена при быстром росте миомы, сопутствующих хронических инфекционных заболеваниях придатков матки, гиперпластических процессах эндометрия, анемии [4].

В то же время, несмотря на возрастающий интерес к изучению состояния иммунной системы у больных миомой матки, многие аспекты этого заболевания остаются мало изученными.

Цель исследования: оценка иммунологических показателей периферической крови у женщин репродуктивного возраста с различными клинико-морфологическими вариантами лейомиомы матки.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное, продольное, когортное исследование, включающее клинико-иммунологическое обследование и оперативное лечение 190 пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки в гинекологической клинике ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий» в период с 2003 по 2008 гг. (основная группа). Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 83 пациентки с непролиферирующей миомой матки. Вторая подгруппа объединила 107 пациенток с пролиферирующей формой заболевания. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией, госпитализированных для проведения хирургической стерилизации. Средний возраст пациенток 1-ой подгруппы составил $35,06 \pm 0,63$ лет, второй подгруппы — $33,35 \pm 0,54$ года, контрольной группы — $33,55 \pm 0,25$ года. Пациентки подгрупп были сопоставимы с группой контроля ($p > 0,05$).

Все женщины были обследованы по стандартной методике, включающей клинико-анамнестическое и специальные исследования. Верификацию лейомиомы матки проводили с помощью клинического, ультразвукового, интраоперационного визуального контроля, гистологического исследования макропрепарата. Для верификации урогенитальной инфекции применяли бактериологического исследования содержимого цервикального канала шейки матки, молекулярно-биологический метод ДНК-зондовой гибридизации и метод полимеразной цепной реакции.

CD-типирование лимфоцитов периферической крови проводили методом проточной

цитофлюориметрии на приборе фирмы «Becton Dickinson» с использованием диагностических наборов «IMK PLUS». Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов, содержание циркулирующих иммунных комплексов, общую комплементарную активность сыворотки, функцию нейтрофилов в НСТ-тесте определяли по стандартным методикам. Иммунологические исследования выполнены у 50 женщин основной группы, у 30 — в контрольной.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 8,0 для Windows 2000. Для оценки достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента. Ассоциативную связь между признаками оценивали по показателю относительного риска (RR).

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе соматических заболеваний у женщин основной группы выявлены болезни эндокринной системы, в их числе ожирение, диффузный эутиреоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит, а также болезни органов кровообращения, заболевания желудочно-кишечного тракта, почек и мочевыводящих путей, органов дыхания. В контрольной группе достоверно реже зарегистрированы лишь экстрагенитальные эндокринопатии ($p < 0,01$). Некоторые данные о структуре соматической патологии в подгруппах представлены в табл. 1.

У женщин 1-ой подгруппы достоверно чаще наблюдалась и хроническая патология желудочно-кишечного тракта ($p < 0,01$), в том числе холецистит и гастрит. Однако у пациенток с пролиферирующей миомой достоверно чаще отмечена железодефицитная анемия ($p < 0,01$), что мы связываем с особенностями менструальной функции, так как у женщин этой группы наблюдалась большая продолжительность менструаций ($p < 0,05$).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза обращают на себя внимание особенности менструальной функции у женщин. Средний возраст наступления менархе и продолжительность менструального цикла в обследованных подгруппах и группе контроля не различались, в то время как продолжительность менструации в подгруппе пациенток с пролиферирующей миомой матки была достоверно больше, чем с простой формой миомы: $5,40 \pm 0,20$ и $4,70 \pm 0,41$ соответственно ($p < 0,05$). В контрольной группе продолжительность менструации достоверно не отличалась от данных в обеих подгруппах ($p > 0,05$).

У каждой четвертой женщины с лейомиомой матки ($26,3 \pm 3,19\%$) отмечены эпизоды бесплодия в браке по сравнению с контрольной группой. Маркером пролиферативной активно-

сти является невынашивание в анамнезе, так как частота самопроизвольного прерывания беременности у женщин 1-ой подгруппы составила $8,43 \pm 3,05\%$, во 2-ой — $20,56 \pm 3,91\%$ ($p < 0,05$; $RR = 11,6$).

Средняя продолжительность заболевания лейомиомой матки в основной группе составила $3,3 \pm 0,8$ лет. Структура опухоли у пациенток исследуемых подгрупп представлена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что у пациенток 2-ой подгруппы достоверно чаще встречалась интерстициальная миома матки ($p < 0,01$), тогда как в 1-ой подгруппе достоверно чаще имела место субсерозная локализация опухоли ($p < 0,05$). Различий частоты субмукозной и множественной миомы в подгруппах не было ($p > 0,05$). Размеры опухоли в 1-ой подгруппе варьировали от 2 до 17 см и в среднем составили $5,48 \pm 0,41$ см. Во 2-ой подгруппе этот пока-

затель составил $6,67 \pm 0,48$ и не имел достоверных различий ($p > 0,05$).

Нами изучена частота пролиферативной активности опухоли в зависимости от возраста. В группе пациенток оптимального репродуктивного возраста (18–35 лет) пролиферирующая миома матки имела место у $67,27 \pm 4,49\%$ пациенток, у остальных $32,73 \pm 4,49\%$ диагностирована непролиферирующая (простая) морфологическая форма заболевания, ($p < 0,001$; $RR = 2,93$). В группе пациенток позднего репродуктивного возраста (36–45 лет) частота пролиферирующей миомы составила $41,25 \pm 5,50\%$ и простой — $58,75 \pm 5,50\%$, что так же имело достоверные различия ($p < 0,05$).

Таким образом, для женщин оптимального репродуктивного возраста характерно преобладание активной, то есть пролиферирующей лейомиомы матки. Опухоль в позднем

Таблица 1. Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток исследуемых подгрупп, абс. число, %, $Q \pm q$

Экстрагенитальные заболевания	1-ая подгруппа, n=83	2-ая подгруппа n=107	p
Класс IV. Болезни эндокринной системы	15 ($18,07 \pm 4,22$)	19 ($17,76 \pm 3,69$)	$> 0,05$
Ожирение	10 ($12,05 \pm 3,57$)	11 ($12,15 \pm 3,16$)	$> 0,05$
Диффузный эутиреоидный зоб	3 ($3,61 \pm 2,05$)	5 ($4,67 \pm 2,04$)	$> 0,05$
Аутоиммунный тиреодит	2 ($2,41 \pm 1,68$)	1 ($0,93 \pm 0,93$)	$> 0,05$
Класс IX. Болезни органов кровообращения:	38 ($45,78 \pm 5,47$)	48 ($44,86 \pm 4,81$)	$> 0,05$
Гипертоническая болезнь 1 ст.	5 ($6,02 \pm 2,61$)	2 ($1,87 \pm 1,31$)	$> 0,05$
Гипертоническая болезнь 2 ст.	4 ($4,82 \pm 2,35$)	5 ($4,67 \pm 2,04$)	$> 0,05$
Варикозная болезнь	16 ($19,28 \pm 4,33$)	11 ($10,28 \pm 2,94$)	$< 0,05$
Миокардиодистрофия	2 ($2,41 \pm 1,68$)	4 ($3,74 \pm 1,83$)	$> 0,05$
Класс XI. Болезни органов пищеварения	28 ($33,73 \pm 5,19$)	10 ($9,35 \pm 2,81$)	$< 0,001$
Хронический холецистит	15 ($18,07 \pm 4,22$)	4 ($3,74 \pm 1,83$)	$< 0,01$
Хронический панкреатит	4 ($4,82 \pm 2,35$)	3 ($2,80 \pm 1,60$)	$> 0,05$
Хронический гастрит	11 ($13,25 \pm 3,27$)	3 ($2,80 \pm 1,60$)	$< 0,01$
Класс XIV. Болезни мочевыделительной системы	18 ($21,69 \pm 4,52$)	16 ($14,95 \pm 3,45$)	$> 0,05$
Хронический пиелонефрит	16 ($19,28 \pm 4,33$)	13 ($12,15 \pm 3,16$)	$> 0,05$
Мочекаменная болезнь	5 ($6,02 \pm 2,61$)	3 ($2,80 \pm 1,60$)	$> 0,05$
Класс X. Болезни органов дыхания	12 ($14,46 \pm 3,86$)	8 ($7,48 \pm 2,54$)	$> 0,05$
Хронический бронхит	11 ($13,25 \pm 3,72$)	7 ($6,54 \pm 2,39$)	$> 0,05$
Класс III. Болезни крови. Железодефицитная анемия	15 ($18,07 \pm 4,22$)	40 ($37,38 \pm 4,68$)	$< 0,01$

Примечание. n — число наблюдений; p — достоверность различий.

Таблица 2. Структура лейомиомы матки по локализации, абс. число, %, $Q \pm q$

Лейомиома матки	1-ая подгруппа n=83	2-ая подгруппа n=107	p
Интерстициальная	28 ($33,73 \pm 5,19$)	55 ($51,40 \pm 4,83$)	$< 0,01$
Субсерозная	30 ($36,14 \pm 5,27$)	23 ($21,50 \pm 3,97$)	$< 0,05$
Субмукозная	8 ($9,64 \pm 3,24$)	5 ($4,67 \pm 2,04$)	$> 0,05$
Множественная	17 ($20,43 \pm 3,24$)	24 ($22,43 \pm 4,03$)	$> 0,05$

Примечание. n — число наблюдений; p — достоверность различий.

Таблица 3. Основные иммунологические показатели периферической крови женщин в зависимости от морфологического варианта лейомиомы матки, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа, n=30	1-ая подгруппа, n=27	2-ая подгруппа, n=33	p
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	5,60 $\pm$ 0,24	6,65 $\pm$ 0,21	6,23 $\pm$ 0,29	>0,05
Лимфоциты, %	30,83 $\pm$ 0,86	41,25 $\pm$ 1,62*	43,94 $\pm$ 2,32*	>0,05
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	1,70 $\pm$ 0,08	3,56 $\pm$ 1,56*	2,74 $\pm$ 0,35*	>0,05
CD3*, %	72,90 $\pm$ 0,99	59,42 $\pm$ 3,20*	74,53 $\pm$ 1,26	<0,01
CD3*, $10^9/\text{л}$	1,24 $\pm$ 0,06	2,47 $\pm$ 0,09*	2,29 $\pm$ 0,16*	>0,05
CD4*, %	45,60 $\pm$ 1,26	41,81 $\pm$ 1,63	43,03 $\pm$ 1,65	>0,05
CD4*, $10^9/\text{л}$	0,77 $\pm$ 0,04	1,60 $\pm$ 0,07*	1,21 $\pm$ 0,11*	<0,01
CD8*, %	27,83 $\pm$ 0,86	22,55 $\pm$ 1,16*	28,17 $\pm$ 1,31*	<0,05
CD8*, $10^9/\text{л}$	0,46 $\pm$ 0,03	0,95 $\pm$ 0,05*	0,90 $\pm$ 0,09*	>0,05
CD4*/CD8*	1,73 $\pm$ 0,08	1,90 $\pm$ 0,05	1,75 $\pm$ 0,10	>0,05
CD19*, %	13,53 $\pm$ 0,80	11,26 $\pm$ 0,55	11,63 $\pm$ 0,68	>0,05
CD19*, $10^9/\text{л}$	0,22 $\pm$ 0,02	0,38 $\pm$ 0,02*	0,34 $\pm$ 0,03*	>0,05
CD16*/56*, %	15,30 $\pm$ 0,97	12,42 $\pm$ 0,49	12,97 $\pm$ 1,09	>0,05
CD16*/56*, $10^9/\text{л}$	0,26 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,03*	0,41 $\pm$ 0,05*	>0,05
НСТ лейкоцитов, спонтанный, усл. ед.	13,07 $\pm$ 1,98	9,24 $\pm$ 0,89*	6,96 $\pm$ 0,92*	<0,05
НСТ лейкоцитов стимулированный, усл. ед.	26,69 $\pm$ 3,01	50,79 $\pm$ 3,13*	44,36 $\pm$ 4,94*	>0,05
Коэффициент стимуляции лейкоцитов	3,00 $\pm$ 0,67	6,23 $\pm$ 0,25*	6,48 $\pm$ 0,44*	>0,05
IgG, г/л	12,55 $\pm$ 0,63	14,34 $\pm$ 0,73*	16,07 $\pm$ 0,95*	>0,05
IgM, г/л	1,57 $\pm$ 0,45	2,29 $\pm$ 0,10*	2,37 $\pm$ 0,18*	>0,05
IgA, г/л	2,00 $\pm$ 0,11	2,30 $\pm$ 0,07	2,46 $\pm$ 0,14	>0,05
ЦИК, усл. д.	30,69 $\pm$ 2,26	38,13 $\pm$ 2,66*	39,14 $\pm$ 3,33*	>0,05
Комплементарная активность сыворотки крови, CH'50, усл. ед.	41,20 $\pm$ 1,24	45,08 $\pm$ 2,10	53,55 $\pm$ 1,67*	<0,001

Примечание. n — число наблюдений; p — достоверность различий между показателями 1-ой и 2-ой подгруппы; * — достоверность различий между показателями контрольной группы и исследуемых подгрупп при $p < 0,05$.

репродуктивном возрасте характеризуется достоверно более низкой частотой пролиферации.

Следующим этапом исследования явилась оценка клинико-анамнестических факторов риска пролиферативной лейомиомы матки. В частности, определена ассоциативная связь пролиферирующего варианта лейомиомы с хронической никотиновой зависимостью, так как 46,73 $\pm$ 4,82% пациенток 2-ой подгруппы имели этот вид зависимости. В 1-ой подгруппе этот признак отмечен у 12,64 $\pm$ 3,56% женщин ($p < 0,001$; RR=6,31). Следовательно, наличие никотиновой зависимости можно рассматривать как объективный фактор риска активности пролиферации.

В группе пациенток, использовавших комбинированную оральную контрацепцию продолжительностью три и более месяца, частота пролиферирующего варианта заболевания была ниже (25,23 $\pm$ 4,20%), чем в группе пациенток, не применявших оральные контрацептивы (57,83 $\pm$ 5,42%) ($p < 0,001$; RR=4,05), что демонстрирует протективное действие последних.

Наличие профессиональных вредностей (работа с персональным компьютером, хими-

ческие вещества), применение барьерных методов контрацепции не рассматриваются нами в качестве факторов риска, так как не имеют достоверных различий в подгруппах ($p < 0,05$).

Результаты исследования основных иммунологических показателей периферической крови у женщин с лейомиомой матки репродуктивного возраста представлены в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что показатели периферической крови женщин, страдающих лейомиомой матки, характеризуются достоверным ростом абсолютного числа лейкоцитов при снижении их функциональной активности в спонтанном НСТ-тесте и сохранении резерва в стимулированном варианте этого теста, что подтверждается достоверно более высоким абсолютным значением показателя и коэффициентом стимуляции.

В иммунном статусе у пациенток основной группы наблюдается абсолютный и относительный лимфоцитоз, который формируется за счет достоверно более высокого содержания популяций лимфоцитов: CD3+, CD19+, CD16+/CD56+, а также субпопуляций Т-клеток: CD4+ и CD8+.

Функциональные характеристики (концентрация сывороточных иммуноглобулинов) отражают напряженность гуморального иммунитета по уровню показателей первичного (IgM) и вторичного (IgG) иммунного ответа. Одновременно наблюдается тенденция роста содержания циркулирующих иммунных комплексов и комплементарной активности сыворотки, которые являются лабораторными маркерами эндотоксикоза.

При анализе показателей в зависимости от морфологических вариантов лейомиомы матки следует выделить прогрессирование снижения активности лейкоцитов в спонтанном варианте НСТ-теста ($p < 0,01$) и особенности содержания основных популяций лимфоцитов перераспределительного характера, в частности, у женщин с непролиферирующей миомой зарегистрировано достоверно меньшее относительное содержание CD3+-клеток ($p < 0,01$), что формируется за счет уменьшения относительного содержания Т-цитотоксических клеток у женщин этой подгруппы. Маркером активации неспецифических реакций иммунной системы является рост показателя комплементарной активности сыворотки крови у женщин 2-ой подгруппы в сопоставлении с первой.

Выводы

1. Лейомиома матки в репродуктивном возрасте сопровождается нарушением репродуктивной функции в форме бесплодия и невынашивания беременности.

2. Клинико-анамнестическими факторами риска пролиферативного варианта лейомиомы

матки является развитие заболевания в раннем репродуктивном возрасте (18-35 лет), указание на невынашивание в анамнезе, никотиновая зависимость.

3. Лейкоцитарное звено периферической крови пациенток с лейомиомой матки характеризуется тенденцией роста числа лейкоцитов при снижении их функциональной активности в спонтанном НСТ-тесте и сохранении резерва в стимулированном.

4. У пациенток репродуктивного возраста с лейомиомой матки наблюдается напряжение компенсаторных реакций, что отражает формирование абсолютного и относительного лимфоцитоза за счет увеличения содержания основных популяций лимфоцитов и субпопуляций Т-клеток, а также повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов — маркеров первичного (IgM) и вторичного (IgG) иммунного ответа.

5. Маркером активации иммунной системы при пролиферативном варианте лейомиомы является достоверный рост относительного содержания Т-цитотоксических клеток.

Литература

1. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб, 2000.
2. Скопичев В. Г., Савицкий Г. А. Изменение сосудистого русла матки человека при миоме. Архив патологии. 1992. 4: 27-30.
3. Климович В. Б., Самойлова М. П., Крутецкая И. Ю. Моноклональные антитела к подклассам иммуноглобулинов человека: получение и исследование специфичности. Иммунология. 1997. 3. 22-24.
4. Морозов В. В., Клиническое значение оценки массы опухоли при фибромиоме матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. JL, 1980: 20.

Моделирование прогноза и рациональность инфузионно-трансфузионной терапии массивных акушерских кровотечений в перинатальном центре

А. В. Каюмова, Н. В. Башмакова, С. В. Кинжалова, А. Д. Мазуров, Е. Н. Ерофеев

Отделение антенатальной охраны плода ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

Prognosis model and rationalization of infusing-transfusing therapy of massive obstetric bleeding in the perinatal center

A. V. Kaiumova, N. V. Bashmakova, S. V. Kinzhalova, A. D. Mazurov, E. N. Erofeev

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Цель: провести многофакторный ретроспективный анализ причин материнской смертности от массивных кровотечений в акушерстве для разработки правил прогноза и определения качества и количества инфузионно-трансфузионной терапии в перинатальном центре. Настоящая работа основана на материалах родовспомогательных учреждений Свердловской области

Материал и методы: методом сплошной выборки за период с 2002 по 2006 года проведен ретроспективный анализ 88 случаев родоразрешения беременных женщин. Все пациентки были разделены на две основные и одну контрольную группы.