

## Состояние системного иммунитета у женщин, больных миомой матки и эндометриозом

Лукач А.А., Соколова Ю.А., Коновалов В.И., Ольховикова С.В., Усс Е.А., Полянин Д.В., Росюк Е.А.  
ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Россоцздрава, МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург

**Резюме.** Цель исследования - определить состояние системного иммунитета у больных эндометриозом и миомой матки, пораженных инфекционными агентами, передающимися половым путем.

**Материал и методы исследования:** 127 пациенток, оперированных по поводу наружного эндометриоза (68 женщин - 1-я группа) и миомы матки (59 пациенток - 2-я группа). Средний возраст больных эндометриозом  $41,86 \pm 1,83$  лет, больных миомой матки -  $39,4 \pm 0,78$  лет. Все больные обследованы на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для интегральной оценки состояния системного иммунитета нами был использован коэффициент иммунной адаптации (КИА)

**Результаты и обсуждение:** В обеих группах больных выявлено вторичное иммунодефицитное состояние. У женщин с эндометриозом отмечено преобладание гуморальных факторов защиты над клеточными. У больных миомой матки наблюдается преобладание клеточных факторов над гуморальными.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие вторичного иммунодефицитного состояния у больных с эндометриозом и миомой матки, преимущественно за счет снижения клеточного звена иммунитета, а также снижения фагоцитарной активности нейтрофилов у больных с миомой и повышения ее у больных эндометриозом, что следует учитывать при назначении основного и реабилитационного этапа терапии.

**Ключевые слова:** эндометриоз, миома матки, иммунодефицит, инфекции, передаваемые половым путем

### Введение

Миома матки и эндометриоз представляют одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии.

*Лукач Анна Алексеевна* - канд. мед. наук, врач гинекологического отделения ГКБ №40;

*Соколова Юлия Александровна* - врач гинекологического отделения ГКБ №40;

*Коновалов Вячеслав Иосифович* - докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии УГМА;

*Ольховикова Светлана Васильевна* - канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением ГКБ №40;

*Усс Елена Анатольевна* - врач гинекологического отделения ГКБ №40;

*Полянин Дмитрий Владимирович* - врач-интерн кафедры акушерства и гинекологии УГМА;

*Росюк Елена Александровна* - врач-интерн кафедры акушерства и гинекологии УГМА

Миома матки по данным различных авторов встречается от 10 до 30% у женщин старше 35 лет [1, 2], а гиперпластические процессы в эндометрии сочетаются с миомой и эндометриозом матки в 25,4% случаев [3]. В настоящее время имеются данные о том, что изменения в гормональной системе не являются основополагающими в патогенезе миомы, а только играют роль факторов, предрасполагающих к возникновению опухоли [2], на фоне снижения местного и системного иммунитета и изменений в интерфероновом статусе.

Миоматозный узел повторяет морфологическое строение одного из трех слоев миометрия, из которого он первоначально развивался, поэтому содержание паренхимы и стромы в нем весьма различно [1].

Эндометриоидные очаги представляют собой поверхностные перитонеальные имплантаты появляющиеся в результате ретроградной менструации. В своем развитии они проходят стадии адгезии, пролиферации,

инвазии и васкуляризации, взаимодействия с иммунной системой и стероидными гормонами и развития перитонеального воспаления. К развитию болезни приводят специфические молекулярные дефекты как эутопическом, так и эктопическом эндометрии. Эти дефекты придают эндометриоидным клеткам признаки чужеродности, что привлекает и вовлекает в процесс распознавания ключевую клетку - макрофаг. Эта теория эндометриоза наиболее признана в настоящее время. Одним из возможных факторов, вызывающих специфические молекулярные дефекты эндометрия, может быть инфекция, однако среди современных представлений о возникновении эндометриоза инфекционным факторам не отводится существенного места.

В исследованиях последних лет в возникновении гиперпластических процессов органов репродукции придается большое значение явления апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) и пролиферации. Признается, что дисбаланс между пролиферативной активностью и апоптозом является ключевым моментом в развитии гиперплазии эндометрия, аденомиоза, миомы матки [2].

**Цель исследования** - определить состояние системного иммунитета у больных с эндометриозом и миомой матки, инфицированных микробными агентами, передающимися половым путем.

#### Материал и методы исследования

В данное проспективное открытое исследование было включено 99 прооперированных пациенток: 40 женщин (1-я группа) с наружным эндометриозом и 59 (2-я группа) - с миомой матки. Возраст больных эндометриозом был равен  $41,86 \pm 1,83$  лет, а больных миомой матки -  $39,4 \pm 0,78$  лет. Все больные были обследованы на наличие инфекций, передающихся половым путем (ИППП), методом ПЦР в бактериологической лаборатории МУ ГКБ № 40.

Всем женщинам проводились стандартные клинико-лабораторные и иммунологические исследования. 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). Содержание лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов определялось с помощью гематологического анализатора "Cobas Minos Stex" ("АВХ"). Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО "Сорбент"

(г. Москва). Регистрация результатов проводилась методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюометре "FacsCan" (Becton Dickinson). Для оценки внутриклеточного киллинга - бактерицидной активности лейкоцитов (БА) и поглотительной (фагоцитарной) активности нейтрофилов (АФнф) и моноцитов (АФмн) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин с сохраненной менструальной и репродуктивной функцией.

#### Результаты и их обсуждение

Как следует из таблицы 1, у больных эндометриозом наблюдается Т-лимфопения, также как у больных миомой матки. Наиболее значимое снижение фагоцитарной активности моноцитов отмечено у больных эндометриозом и, в меньшей степени, у больных миомой матки. Активность фагоцитоза нейтрофилов имела различную направленность. Так у больных эндометриозом АФнф была повышена, а у больных миомой матки снижена. Также было снижено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациенток с эндометриозом. Для интегральной оценки состояния системного иммунитета нами был использован коэффициент иммунной адаптации (КИА), который представляет собой соотношение гуморальных и клеточных факторов [5]. Расчет КИА проводился по формуле:

$$\text{КИА} = (\text{Ig G} + \text{Ig M} + \text{Ig A}) / \text{r/l} \cdot \text{CH50}_{\text{ед}} \cdot \text{CD20} / (\text{CD3} + \text{CD4} + \text{CD8} + \text{NK}) \cdot \text{АФ, \%}$$

Таким образом, в числителе были поставлены показатели, отражающие гуморальную защиту, а в знаменателе - преимущественно клеточную.

Коэффициент иммунной адаптации (КИА) у пациенток с эндометриозом оказался равным  $1,02 \pm 0,11$ , а у больных миомой матки -  $0,46 \pm 0,04$  (показатели здоровых - 0,46-0,65). У женщин с эндометриозом отмечено преобладание гуморальных факторов защиты над клеточными, по сравнению с больными миомой матки. Как известно, иммунная система, особенно ее Т-клеточное звено, осуществляет контроль над соматическими клетками, результатом чего является элиминация любых клеток, несущих чужеродную генетическую информацию. Прежде всего, объектом элиминации становятся трансформированные клетки, которые экспрессируют продукты измененных (мутировавших) или чужеродных генов. При этом предотвращается потенциальная опасность

Таблица 1. Состояние системного иммунитета у женщин с эндометриозом и миомой матки ( $M \pm m$ , абс.,  $10^9$ )

Показатели иммунитета	Эндометриоз 1 группа (n = 40)		Больные миомой матки 2 группа (n = 59)		Здоровые женщины, 3 группа (n = 20)		P1 - P3	P2 - P3	P1 - P2
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$			
CD 3	0,89	0,08	1,045	0,08	1,14	0,015	< 0,01	< 0,05	> 0,05
CD 20	0,26	0,02	0,17	0,02	0,23	0,005	> 0,05	< 0,05	< 0,05
CD 4	0,43	0,05	0,79	0,07	0,60	0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,001
CD 8	0,46	0,05	0,4	0,09	0,57	0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD4/CD8	0,98	0,15	1,97	0,16	1,49	0,02	< 0,01	> 0,01	> 0,001
CD 16	0,34	0,04	0,28	0,06	0,43	0,02	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Ig M, г/л	2,15	0,18	1,9	0,16	1,74	0,016	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig G, г/л	12,1	0,72	12,2	0,65	11,85	0,056	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig A, г/л	2,19	0,12	1,9	0,16	2,09	0,019	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АФмн	0,27	0,02	0,28	0,039	0,42	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АФнф	3,86	0,21	2,75	0,18	3,14	0,05	< 0,001	< 0,01	> 0,05
БА	36,91	1,95	35,48	4,44	33,45	5,92	< 0,05	< 0,01	< 0,001
лейкоцитов, %									
СН50, гем.ед.	48,5	2,14	40,9	4,7	44,3	2,0	< 0,05	< 0,05	> 0,05
КИА	1,02	0,05	0,46	0,04	0,61	0,03	< 0,001	< 0,01	< 0,001

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Таблица 2. Состояние системного иммунитета у больных эндометриозом и миомой матки инфицированных *Ureaplasma urealyticum* (M±m, абс., 10\*9)

Показатели иммунитета	Эндометриоз + <i>Ureaplasma urealyticum</i> (n = 40) 1 группа		Больные миомой матки + <i>Ureaplasma urealyticum</i> (n = 59) 2 группа		Здоровые женщины, 3 группа (n = 20)		P1 - P3	P2 - P3	P1 - P2
	M	± m	M	± m	M	± m			
CD 3	1,46	0,10	0,98	0,14	1,14	0,015	< 0,01	> 0,05	< 0,01
CD 20	0,24	0,06	0,14	0,03	0,23	0,005	> 0,05	< 0,01	> 0,05
CD 4	0,88	0,07	0,59	0,08	0,60	0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,01
CD 8	0,49	0,04	0,34	0,08	0,57	0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01
CD4/CD8	1,79	0,16	1,73	0,13	1,49	0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD 16	0,20	0,03	0,26	0,04	0,43	0,02	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Ig M, г/л	1,73	0,27	1,62	0,31	1,74	0,016	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig G, г/л	10,99	0,74	11,27	1,17	11,85	0,056	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig A, г/л	1,67	0,28	2,2	0,47	2,09	0,019	> 0,05	> 0,05	> 0,05
АФмн	0,24	0,03	0,27	0,04	0,42	0,02	< 0,001	< 0,01	> 0,05
АФнф	4,03	0,30	2,89	0,48	3,14	0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,01
БА	36,31	3,5	26,47	1,8	33,45	5,92	> 0,05	> 0,05	< 0,01
лейкоц, 2ов, о									
СН50, гем.ед.	53,21	2,74	55,30	3,51	44,3	2,0	< 0,01	< 0,01	> 0,05
КИА	0,63	0,05	0,56	0,06	0,61	0,03	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001

развития большого числа опухолей, и лишь немногие клетки, тем или иным путем маскирующие проявления своей чужеродности и обходящие этот контроль, дают начало опухолям, которые регистрируются клинически. Снижение Т-клеточного звена иммунитета может иметь определенное значение для развития и эндометриоза, обладающего способностью к инвазии в окружающие ткани аналогично опухолям.

В литературе встречаются предположения о возможной роли инфекций в генезе данной патологии. Так Тихомиров А.Л. (2000) предлагает рассматривать миоматозные узлы как пролифераты, отграничивающие хронические воспалительные очаги персистирующих возбудителей [7].

Нами, при исследовании операционного материала, полученного от 43 больных эндометриозом, возбудители были выделены у 33 (76,7%). *Chlamidia trachomatis* - у 19-ти, в том числе, одновременно в операционном материале и нижних отделах генитального тракта - у шести больных, уреоплазма - у 8-ми, грибы рода *Candida* - у 5, вирус простого герпеса - у 4-х, цитомегаловирус - у трех пациенток. Выделение трех возбудителей одновременно отмечено у четырех пациенток.

При изучении содержимого цервикального канала шейки матки методом ПЦР получены следующие результаты. В группе больных эндометриозом *Ureaplasma urealyticum* была выделена у 47 больных (69,1%), в группе у женщины с миомой матки - у 36 пациенток (61,0%). Кроме того, с *Ureaplasma urealyticum* одновременно у 21 пациентки (25,3%) была выделена *Mycoplasma hominis*. Наличие *Mycoplasma hominis* может быть причиной развития неспецифических вагинитов, а также эндометритов и сальпингитов. Следует отметить, что за последние три года у больных подвергшихся оперативному лечению, значительно чаще стали выделяться *Ureaplasma urealyticum*. Одной из причин этого явления, на наш взгляд, может быть улучшение амбулаторного этапа наблюдения и профилактики ИППП. *Ureaplasma Urealiticum* относится к прокариотам, по размерам

приближается к крупным вирусам и не имеет клеточной стенки. Минимальная репродуцирующая единица - элементарное тельце, проходит через поры бактериальных фильтров. Уреоплазма продуцирует эндопептидазу, которая расщепляет антитела человека - IgA. *Ureaplasma Urealiticum* может вызвать воспаление любых отделов мочеполового тракта - уретры, мочевого пузыря, влагалища, матки, придатков; возбудитель также может фиксироваться на сперматозоидах и нарушать их двигательную активность, а в ряде случаев является причиной их гибели. Роль данного микроорганизма в патогенезе гиперпластических процессов до конца не выяснена.

Состояние системного иммунитета у пациенток с эндометриозом и миомой матки, инфицированных *Ureaplasma urealyticum* представлено в таблице 2. В обеих группах больных КИА существенно не различались. Однако общее содержание показателей клеточного иммунитета у больных эндометриозом инфицированных *Ureaplasma urealyticum* было выше в 1,41 раза, так же как АФ нейтрофилов, по сравнению с больными миомой матки. Во второй группе больных отмечается снижение клеточных факторов иммунитета, по сравнению с контрольной группой, а также снижение АФ по сравнению с первой группой. При этом отмечается высокий уровень содержания компонента, как маркера воспаления, в обеих группах больных.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие вторичного иммунодефицитного состояния у больных с эндометриозом и миомой матки, преимущественно за счет ослабления клеточного звена иммунитета, а также снижения фагоцитарной активности нейтрофилов у больных с миомой и повышения у больных эндометриозом. Высокий процент обнаружения возбудителя ИППП указывает на них, как одну из причин воспалительного процесса у больных эндометриозом и миомой матки и развития вторичного иммунодефицитного состояния. Все выше изложенное предполагает использование в комплексной терапии эндометриоза и миомы матки иммуностропных препаратов.

## Литература

1. Адамян Л.В. Современный взгляд на проблему эндометриоза: <http://www.trimm.ru>
2. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз и репродуктивное здоровье женщин. Лечение и реабилитация [Дисс...докт. мед. наук]. Москва; 2000.
3. Маликов В.Е., Гиммельфарб Е.И., Голубева Т.Н., Газизулин Р.Ю., Колмогорова И.В., Курдина М.И., Колупаев В.Е. Урогенитальный микоплазмоз: эффект стандартизации методов культуральной диагностики. *Лаборатория* 2005; 4:14 - 17.
4. Сидорова И.С. (ред.). Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). М.: Медицинское информационное агентство; 2002.
5. Ольховиков А.И. Практическое и теоретическое значение коэффициента иммунной адаптации. В: Фомин В.В., Ольховиков А.И., Царькова С.А., Чеснокова О.А. Адаптационно-компенсаторные иммунологические реакции в норме и патологии у детей. Екатеринбург: Изд-во УГМА; 2003:76-80.
6. Сидорова И.С., Леваков С.А. Соотношение апоптоза и пролиферации в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки. Материалы V российского форума "Мать и дитя"; М; 2003.
7. Тихомиров А.Л. Роль воспаления в пусковых механизмах формирования лейомиомы матки. В: Охрана здоровья матери и ребенка 2000. Роль инфекции в патологии репродуктивной системы женщины, плода и новорожденного. М.2000.306-307.