

## **Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с различными инфекциями.**

Нарзуллаева Н. С.

Бухарский государственный медицинский институт.

[http://fikr.uz/blog/yosh\\_onalar\\_maktabi/klinicheskie-i-immunologicheskie-aspekty-miomy-matki-v-sochetanii-s-razlichnymi-infekcijami.html](http://fikr.uz/blog/yosh_onalar_maktabi/klinicheskie-i-immunologicheskie-aspekty-miomy-matki-v-sochetanii-s-razlichnymi-infekcijami.html)

### **Резюме**

Исследованы 72 женщины с миомами матки, которым изучались: состояние системного иммунитета, микробный пейзаж цервикального канала, биоптатов эндометрия и узлов миом. 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*, 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, инфекция, иммунитет

## **Clinical and immunological aspects of uterine mioma with chronic infeccti.**

Narzullaeva N.S., Tosheva I.I., Ixtiyarova D F

Bukhara Medical Institute. G. Bukhara.

### **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, infection, immunity**

Проблема лечения больных миомой матки, находящихся в репродуктивном возрасте, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как данное заболевание относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов и встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет.

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 сторону 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 половых органов вследствие серьезности и тяжести как непосредственно клинических проявлений, так и последствий и осложнений, связанных с ним. 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. При тщательном морфологическом исследовании маток, пораженных эндометритом, вокруг воспалительных очагов выявляются зачатки миоматозных узлов [4].

**Цель исследования** - определение состояния системного иммунитета у женщин с миомой матки в сочетании с хроническим и инфекциями (ХИ), для оптимизации алгоритма лечения и реабилитации репродуктивного здоровья.

### **Материалы и методы**

В гинекологической отделении областного родильного дома г. Бухара, являющейся базой кафедры акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института 2016 по 2018 гг. проведено исследование 72 женщин репродуктивного возраста с миомой матки. Пациенткам проводилось комплексное обследование включающее, кроме общеклинических, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование основных показателей системного иммунитета, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала. После чего пациентки были разделены на 2 группы: I группа: больные с миомой матки в сочетании с ХИ (37 женщин) в возрасте  $36,2 \pm 0,8$  лет, II группа - пациентки с миомой матки без ХИ (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. 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 веретенообразно вытянутых 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 урогенитальные микоплазмы: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*. По результатам ПЦР теста и культурального исследования (>\*10<sup>4</sup>) материала из цервикального канала у больных первой группы были выявлены следующие возбудители: *Chlamidia trachomatis* у 2х пациенток (только ПЦР), *Ureaplasma urealyticum* у 21 (ПЦР) и 11 (культуральный метод), *Mycoplasma hominis* у 14 (ПЦР) и 24 (культуральный метод), сочетание *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* выявлено у 5 женщин (только ПЦР), CMV и Herpesvirus 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 10<sup>3</sup>-10<sup>5</sup> ст. При исследовании эндометрия инфекционные агенты выделены у 28 человек (75,6%). Среди них *Ureaplasma urealyticum* у 11 (ПЦР) и 5 (культуральный метод), *Mycoplasma hominis* в 12 (ПЦР) и 22 случаях (культуральный метод), сочетание *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* выявлено у 3х женщин (только ПЦР), Herpesvirus 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 urealyticum* 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 > 10<sup>6</sup> ст. При исследовании эндометрия никаких микроорганизмов идентифицировано не было. Таким образом, наличие микоплазм и гарднерелл в верхних отделах репродуктивного тракта, сопровождаясь воспалением позволяет считать их активными участниками патологического процесса. Иммунологические исследования проводились в лаборатории иммунодиагностики Республиканского научного центра иммунологии МЗ РУз (зав. лабораторией д.б.н. Д.А. Мусаходжаева), 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. При изучении системного иммунитета у женщин с миомой матки, выявлено снижение показателей CD3, CD8, CD16, в первой во второй группах соответственно, в сравнении с группой контроля. 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, увеличения IgM, бактерицидной активности. 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. До оперативного лечения, после верификации сопутствующего хронического эндометрита пациенткам первой группы проводилась антибактериальная терапия с учетом патогенности выделенных микроорганизмов.

Таблица 1.

Показатели системного иммунитета у исследуемых больных (M±t, абс.)

Показатели	I группа Миома матки в сочетании с ХИ (n=37)	II группа «Чистая» миома матки (n=35)	Миома матки с обнаружением мутантных штаммов <i>Mycoplasma hominis</i>	Контрольная группа (n = 30)
Лейкоциты 10 <sup>9</sup>	5,7±0,4***	6,5 ±0,27	6,4 ±0,31	6,57 ±2,8
Лимфоциты 10 <sup>9</sup>	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

\*-различие с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). \*\*-различие с контрольной группой ( $p < 0,01$ ).

\*\*\*-различие с контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

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 антимикотики и оральные пробиотики для восстановления нормальной вагинальной микрофлоры. Учитывая полученные результаты исследования иммунитета, антибактериальная терапия сочеталась с иммуностимулирующей терапией (индукторы эндогенного интерферона). Контрольное исследование микрофлоры нижних отделов генитального тракта (через 3 месяца после антибактериальной терапии) у 97% женщин показало наличие лактобактерий в титре  $10^6$ - $10^9$  КОЕ/мл. После проведения 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). Прекоцепционную подготовку к беременности получали 28 женщин, из которых беременность наступила у 21 пациентки. Остальные женщины продолжают подготовку к беременности.

### **Выводы**

1. 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*.
2. Изменение клеточного иммунитета реализуется в снижении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD16+).
3. 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

### **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 1) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 25-32.
6. Буянова, С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелишвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 6. – С. 45-51.

7. Влияние эмболизации маточных артерий на состояние иммунной системы у больных с миомой матки [Текст] / И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина, У.В. Столярова [и др.] // MedicalSciences. FundamentalResearch. – 2011. – № 9. – С. 290–294.
8. Волков, В.Г. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин / В.Г. Волков, Н.В. Гусева, И.А. Горшкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 92.