

УДК 618.14-006.36+618.1-002:612.017
DOI 10.11603/1681-276X.2016.1.6129

©Г. В. Чубей, О. В. Трохимович, Л. В. Стамболі
ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”

СТАН СИСТЕМНОГО ТА ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ У ПОЄДНАННІ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА

СТАН СИСТЕМНОГО ТА ЛОКАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ У ПОЄДНАННІ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА – Проведено вивчення стану фагоцитарної системи, рівнів основних класів імуноглобулінів і лізоциму в сироватці крові та цервікальному слизові жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки та запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів. Встановлено, що поєднаний перебіг захворювань супроводжувався активацією специфічних та неспецифічних факторів як на системному, так і локальному рівнях, що проявлялося достовірним підвищенням концентрацій Ig G, Ig A і лізоциму в сироватці крові та Ig G, Ig A цервікальному слизі, а також появою Ig M у 57 % жінок. Виявлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, а саме, достовірне зниження активності та інтенсивності фагоцитозу і зменшення резервних можливостей нейтрофілів за умов їх стимуляції.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ В СОЧЕТАНИИ С ВОСПИТАТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА – Проведено изучение состояния фагоцитарной системы, уровней основных классов иммуноглобулинов и лизоцима в сыворотке крови и цервикальной слизи женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки и воспалительными заболеваниями внутренних половых органов. Установлено, что сочетанное течение заболеваний сопровождалось активацией специфических и неспецифических факторов как на системном, так и локальном уровнях, что проявлялось достоверным повышением концентраций Ig G, Ig A лизоцима в сыворотке крови и Ig G, Ig A в цервикальной слизи, а также появлением Ig M в цервикальной слизи у 57 % женщин. Виявлено угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, а именно, достоверные снижения активности и интенсивности фагоцитоза и резервных возможностей нейтрофилов в условиях их стимуляции.

THE STATE OF SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNITY IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA IN CONCOMITANT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS – There was studied the state of the phagocytic system and the level of major classes of immunoglobulins in blood serum and cervical mucus in women of reproductive age with uterine leiomyoma and inflammatory diseases of the genital. It was established that combined course of disease was accompanied by the activation of specific and nonspecific factors on the systemic and local levels, that manifested by significant increase in the concentrations of Ig G, Ig A in blood serum and cervical mucus, and emergence of Ig M of the cervical mucus in 57 % of women. It was revealed the suppression of phagocytic activity of neutrophils, namely, a significant decrease of activity and intensity of phagocytosis and the ability of granulocytes to completion while maintaining the physiological ability to digest the microorganisms.

Ключові слова: лейоміома матки, запальні процеси геніталій, системний, локальний імунітет.

Ключевые слова: лейомиома матки, воспалительные процессы гениталий, системный, локальный иммунитет.

Key words: uterine leiomyoma, genital inflammation, systemic, local immunity.

ВСТУП Висока частота запальних захворювань органів малого таза та лейоміоми матки часто призводить до поєднаного перебігу цих захворювань, тому вивчення взаємного впливу даних захворювань та визначення

ролі у прогресуванні патології є на сьогодні актуальним питанням. На даний час причини та механізми розвитку лейоміоми матки залишаються дискусійними і недостатньо вивченими. Як і багато років тому, лейоміому матки характеризують як доброякісну гормонозалежну пухлину, що й зумовлює переважно радикальний підхід до її лікування. У зв'язку з цим, встановлення механізмів, що лежать в основі розвитку захворювання, є одним з найбільш актуальних завдань сучасної гінекології та патофізіології [1, 2].

У результаті досліджень було встановлено, що міома матки може формуватися у відповідь на ушкодження міометрія запальними, механічними та іншими факторами. Запропоновано гіпотезу про можливу роль мікробного фактора в порушенні процесів проліферації і диференціювання тканини міометрія [3].

В останні роки увагу дослідників привертає вивчення особливостей функціональної активності клітин імунної системи за умов лейоміоми матки. Проте стан як системного, так і локального імунітету в даного контингенту пацієнток залишається маловивченим, а доступні дані суперечливими [4–7].

Таким чином, визначення особливостей функціонування імунної системи на системному та локальному рівнях у жінок із лейоміомою матки у поєднанні з запальними процесами геніталій є досить актуальним та сприяє уточненню їх значення в генезі захворювання і розробці патогенетичних підходів до лікування даного контингенту пацієнток.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ З метою вивчення стану імунної системи у жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій було обстежено 107 осіб репродуктивного віку. Першу групу склали 46 жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій, другу групу – 31 жінка із лейоміомою матки. В контрольну групу увійшло 30 здорових жінок.

Дослідження імунного статусу проводили у венозній крові та цервікальному слизі. Для оцінки киснезалежної метаболічної активності фагоцитарних клітин застосовували тест-відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) у мікромодифікації за методикою [8]. Для визначення резервних можливостей системи крові реакцію ставили в двох варіантах – спонтанний (СП) і стимульований (СТ) НСТ-тест з розрахунком показника фагоцитарного резерву (ФР) [9]. Як стимулятор використовували ліпополісахарид *E.coli* 0,55 концентрацією 20 мкг/мл. Активність (відсоток фагоцитозу) та інтенсивність (індекс фагоцитозу) нейтрофільних лейкоцитів визначали в лабораторних умовах за методикою [10].

Концентрацію імуноглобулінів G, A, M у сироватці крові обчислювали методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Manchinі [11].

Цервікальний слиз брали цитощіточкою, переносили в сухі пластикові пробірки і зберігали до дослідження при t -20 °C. Кількісний вміст імуноглобулінів класу G, A, M та sIg A вивчали також за допомогою радіальної імунодифузії за G. Manchinі з використанням антисироваток до окремих класів імуноглобулінів.

Рівень лізоциму в сироватці крові та цервікальному слизі визначали за методикою Н. С. Мотавкіної [12]

із сухого порошку однодобової культури *Micrococcus lyzodeiticus*.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували варіаційно-статистичним методом із використанням t-критерію Стьюдента, різницю вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених хворих склав $(33,2 \pm 0,4)$ року у жінок при поєднанні лейоміоми матки та запальних процесів геніталій та $(35,6 \pm 0,3)$ року при лейоміомі матки без супутнього запального процесу. Серед суб'єктивних скарг жінки з лейоміомою матки найчастіше вказували на больовий синдром, $65,6\%$ хворих за наявності запального процесу та $56,2\%$ без останнього. Біль у більшості носив періодичний характер ($88,1$ та 100%) і не був пов'язаний із менструальним циклом у $60,9\%$ хворих першої та у $64,1\%$ пацієток другої груп. Білі значно частіше турбували хворих із супутнім запальним процесом – $59,4$ проти $27,1\%$. Порушення функції тазових органів ($31,2$ у першій та $16,7\%$ – у другій групах) та сексуальні розлади ($26,5$ та $10,4\%$) також частіше (в 2 рази) виявляли за наявності ХЗЗОМТ. Менструальна крововтрата у більшості жінок обох досліджуваних груп була значною ($50,2\%$ – у першій та $60,1\%$ – у другій групах). Також більше половини хворих відзначали болочність менструацій ($50,2$ та $53,0\%$).

Визначення активності та інтенсивності фагоцитозу і НСТ-тесту дозволяє оцінити стан фагоцитарної системи, можливість участі фагоцитуючих клітин у патогенезі захворювання і тактику лікування. Як видно з наведених у таблиці 1 даних, у жінок обох досліджуваних груп виявлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, яка характеризувалася достовірним зниженням функції поглинання нейтрофілів (за показниками активності фагоцитозу) майже в два рази до $(43,8 \pm 2,7)\%$ у першій $(44,2 \pm 4,8)\%$ та в другій групах проти $(70,2 \pm 2,3)\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$).

Виявлено також достовірне зниження показника інтенсивності фагоцитозу в пацієток обох обстежуваних груп – до $(6,9 \pm 0,3)$ ум. од. у жінок із лейоміомою матки в поєднанні з запальними процесами геніталій та до $(6,8 \pm 0,5)$ ум. од. у пацієток із лейоміомою матки без супутнього запального процесу проти $(9,5 \pm 0,5)$ ум. од. у здорових жінок ($p < 0,05$).

Показники СП НСТ-тесту практично не відрізнялися між собою, так і порівняно з контролем $(22,2 \pm 1,7)\%$, $(18,4 \pm 1,7)\%$ проти $(20,0 \pm 1,3)\%$. Достовірно нижчими, ніж контрольні, були значення СТ НСТ-тесту в жінок першої і другої груп, причому між собою вони практично не відрізнялися і становили відповідно $(32,0 \pm 1,9)\%$ та

$(28,5 \pm 1,9)\%$ проти $(46,0 \pm 3,2)\%$, $p < 0,05$. Про зниження функціональної активності нейтрофілів у обстежених жінок свідчать також показники фагоцитарного резерву (різниця між СТ та СП): перша група – $(9,68 \pm 0,31)\%$, друга – $(10,09 \pm 0,63)\%$, контроль – $(25,6 \pm 1,3)\%$, $p < 0,05$. Отримані результати свідчать про наявність суттєвих змін функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів у обстежених жінок. Тобто за умов лейоміоми матки на тлі запальних процесів геніталій та при наявності ізольованої патології спостерігають достовірне зниження активності та інтенсивності фагоцитозу (фаза поглинання) при збереженні фізіологічної здатності перетравлювати мікроорганізми (дані спонтанного НСТ-тесту). Але виявлене достовірне зменшення потенційної здатності нейтрофілів до завершення фагоцитозу (показники НСТ-тесту стимульованого) функціонального резерву є доказом недостатності системи фагоцитозу в цілому.

При дослідженні рівнів основних класів імуноглобулінів у сироватці крові було встановлено, що рівні Ig G та Ig A в жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій та жінок із лейоміомою матки були достовірно вищими за аналогічні показники жінок контрольної групи (табл. 2). Так, середній показник концентрації Ig G у сироватці крові в першій групі склав $(13,7 \pm 0,52)$ г/л, у другій групі – $(12,9 \pm 0,40)$ г/л проти та $(9,5 \pm 0,20)$ г/л в групі контролю, $p < 0,05$. Концентрація Ig A в сироватці крові жінок першої та другої груп склала відповідно $(2,50 \pm 0,2)$ г/л та $(2,96 \pm 0,38)$ г/л, що достовірно перевищувало показник контрольної групи $(1,60 \pm 0,10)$ г/л, $p < 0,05$. Поряд з цим встановлено, що у жінок із лейоміомою матки та поєднаною патологією не відзначалось достовірного збільшення концентрації Ig M.

Аналіз вмісту основного бактерицидного фактора біологічних рідин – лізоциму показав його достовірне підвищення у пацієток обох досліджуваних груп – до $(0,037 \pm 0,04)$ г/л у жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій, $(0,041 \pm 0,005)$ г/л у жінок із лейоміомою матки проти $(0,018 \pm 0,002)$ г/л у здорових жінок ($p < 0,05$).

При дослідженні місцевого імунітету (табл. 3) було виявлено достовірне збільшення концентрацій Ig G в цервікальному слизі обох груп – до $(1,38 \pm 0,37)$ г/л у жінок першої, до $(0,82 \pm 0,15)$ г/л у пацієток другої груп проти $(0,17 \pm 0,02)$ г/л у здорових, $p < 0,05$. Поряд із цим також спостерігали достовірне збільшення концентрації Ig A у жінок першої та другої груп відносно показників здорових і склали відповідно $(0,21 \pm 0,02)$ г/л та $(0,22 \pm 0,02)$ г/л проти $(0,12 \pm 0,02)$ г/л, $p < 0,05$. Вивчення концентрації Ig A в цервікальному слизі не встановило достовірних відхилень, порівняно із контрольною групою, та відпо-

Таблиця 1. Показники фагоцитозу та НСТ-тесту в периферичній крові хворих у групах

Група жінок	n	Фагоцитоз		НСТ-тест	
		активність, %	інтенсивність, ум. од.	СП, %	СТ, %
Перша	46	$(43,8 \pm 2,7)^*$	$(6,9 \pm 0,3)^*$	$22,2 \pm 1,7$	$(32,0 \pm 1,9)^*$
Друга	31	$(44,2 \pm 4,8)^*$	$(6,8 \pm 0,5)^*$	$(18,4 \pm 1,7)$	$(28,5 \pm 1,9)^*$
Контрольна	30	$70,2 \pm 2,3$	$9,5 \pm 0,5$	$20,0 \pm 1,3$	$46,0 \pm 3,2$

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників жінок контрольної групи, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Концентрації Ig G, Ig A, Ig M та лізоциму в сироватці крові обстежених хворих у групах, г/л

Група хворих	n	Ig G	Ig A	Ig M	Лізоцим
Перша	46	$(13,7 \pm 0,52)^*$	$(2,50 \pm 0,20)^*$	$1,70 \pm 0,10$	$(0,037 \pm 0,004)^*$
Друга	31	$(12,9 \pm 0,40)^*$	$(2,96 \pm 0,38)^*$	$2,08 \pm 0,19$	$(0,041 \pm 0,005)^*$
Контрольна	30	$9,5 \pm 0,20$	$1,60 \pm 0,10$	$1,60 \pm 0,20$	$0,018 \pm 0,002$

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників жінок контрольної групи, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Концентрації sIg A, Ig G, Ig A, Ig M та лізоциму в цервікальному слизі в обстежених хворих у групах, г/л

Група хворих	n	sIg A	Ig G	Ig A	Ig M	Лізоцим
Перша	46	0,60±0,23	(1,38±0,37)*	(0,21±0,03)*	0,24±0,06	0,18±0,03
Друга	31	0,37±0,14	(0,82±0,15)*	(0,22±0,03)*	0,30±0,14	0,21±0,03
Контрольна	30	0,62±0,12	0,17±0,02	0,12±0,02	–	0,17±0,03

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників жінок контрольної групи, $p < 0,05$.

відно становило (0,60±0,23) г/л та (0,37±0,14) г/л проти (0,62±0,12) г/л.

Привертало увагу, те що в цервікальному слизі жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій та у жінок з ізольованою патологією виявлено Ig M у досить високих концентраціях, що в середньому становило (0,24±0,06) г/л та (0,30±0,14) г/л відповідно. Це свідчило про наявність загострення запального процесу в даних пацієнток. Слід зауважити, що у жінок контрольної групи Ig M не виявлявся.

Щодо вмісту лізоциму в цервікальному слизі, то його концентрація у жінок першої (0,18±0,03) г/л та другої (0,21±0,03) г/л груп суттєво не відрізнялась від даних контрольної групи (0,17±0,03) г/л.

ВИСНОВКИ При дослідженні імунного статусу в жінок із лейоміомою матки як у поєднанні з запальними процесами геніталій, так при відсутності останнього, виявлено пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, за рахунок чого страждає функція поглинання та перетравлення збудників патологічних процесів. Тому нейтрофільні гранулоцити не здатні до завершення фагоцитозу і створюються умови для внутрішньоклітинного персистування збудників запального процесу, що більш характерно для жінок першої групи.

За умов лейоміоми матки на тлі запальних процесів геніталій та при наявності ізольованої патології спостерігається значна активація системних імунологічних факторів, що полягає у достовірному зростанні концентрації Ig G, Ig A та лізоциму в сироватці крові.

Поряд із цим у жінок із лейоміомою матки та за умов поєднаної патології визначається напруження процесів імуногенезу на локальному рівні, що полягає у підвищенні концентрації Ig G, Ig A та появою Ig M у цервікальному слизі у 57 % жінок із лейоміомою матки на тлі запальних процесів геніталій та у 29 % жінок із лейоміомою матки.

Виявлені односпрямовані зміни системного, локального імунітету та фагоцитозу в обох досліджуваних групах, які полягають в активації специфічних та неспецифічних факторів захисту та пригніченні фагоцитарної активності нейтрофілів, вказують на роль імунної системи в патогенезі лейоміоми матки. Супутній запальний процес геніталій сприяє поглибленню імунологічних порушень, призводить до виснаження фагоцитарної ланки і тривалого хронічного перебігу захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидорова И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 34–38.
2. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, М. В. Мгелиашвили // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 42–48.
3. Тарабрина Е. П. Ассоциация миомы матки с инфицированностью уреоплазмами / Е. П. Тарабрина, Н. И. Потатуркина-Нестерова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 408–411.
4. Локальный иммунный ответ у женщин с миомой матки малых и больших размеров / Н. Ю. Сотникова, Л. В. Посисеева, И. А. Калганова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 138.
5. Молекулярные механизмы в патогенезе развивающейся миомы матки : материалы VI Российского форума “Мать и дитя” / Леваков С. А., Сидорова И. С., Коган Е. А. [и др.] – М., 2014. – С. 401–402.
6. Secretion of cytokines and chemokines by polarized human epithelial cells from the female reproductive tract / J. V. Fahey, T. M. Schaefer, J. Y. Channon, C. R. Wira // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 20. – P. 1439–1446.
7. Малышкина А. И. Иммунные маркеры “истинного” и “ложного” роста миомы матки : материалы VI Российского форума “Мать и дитя” / Малышкина А. И., Перепятко Л. П. – М., 2014. – С. 412.
8. Гордиенко С. М. Сравнительная оценка результатов теста восстановления нитратного тетразолия при микроскопическом и спектрофотометрическом вариантах метода с различными солями тетразолия / С. М. Гордиенко // Лабораторное дело. – 1983. – № 2. – С. 21–23.
9. Азова Е. А. НСТ-тест в оценке течения и прогноза гнойной инфекции у новорожденных / [Е. А. Азова [и др.]] // Актуальные вопросы клинической микробиологии. – Москва, 1985. – С. 100–103.
10. Patterson-Delfield and Lehrer P.I. A simple microscopic method for identifying and quantitation phagocytic cells in vitro // J. Immunol. Meth. – 1977. – № 18. – P. 377–379.
11. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonaria, T. F. Hereman // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 225–254.
12. Мотавкина Н. С. Микрометод количественного определения лизоцима / Н. С. Мотавкина, В. М. Ковалев, А. С. Шаронов // Лабораторное дело. – 1979. – № 12. – С. 722–724.

Отримано 03.02.16