

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ ГОРМОНОТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

**Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Новичков Д.А.,
Степанова Н.Н.**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Резюме. В структуре гинекологических заболеваний миома матки занимает «почетное» второе место после воспалительных процессов половых органов, а удельный вес ее достигает 40%.

Целью исследования явилось изучение особенностей цитокинового профиля и причин дисфункции иммунной системы у больных с миомой матки, осложненной геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии.

Представлен детальный сравнительный анализ результатов обследования 95 женщин с миомой матки, размеры которой не превышали 12-недельную беременность, преимущественно с интрамуральной и субсерозной локализацией узлов и имеющих показания для консервативного лечения. Основную группу составили 43 пациентки с миомой матки и клиникой геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии (Бусерелин-депо по 3,75 мг). В группе сравнения (n = 52) лечение миомы матки гормональными препаратами не проводилось. Контрольная группа была представлена практически здоровыми женщинами (n = 27). Обследование включало комплексное ультразвуковое сканирование с доплерометрией на аппарате HITACHI-5500. Состояние иммунной системы оценивали по содержанию цитокинов (интерлейкинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-2, IFN γ , TNF α) и уровню маркера апоптоза Fas-лиганда в сыворотке крови методом твердофазного иммуноанализа. Для выявления возбудителей урогенитальных инфекций использовали методы ПЦР-диагностики и иммуноферментного анализа.

Установлено, что возникновение геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии миомы матки ассоциируется с активизацией латентных форм урогенитальных инфекций, в результате потенцирующего иммуносупрессивного действия гормональных препаратов, способствующих нарушениям иммунного статуса, редукции функций Th1- и Th2-лимфоцитов, а также значительному угнетению апоптоза. В основной группе концентрации IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 и IFN γ уменьшались в 1,3-1,5 раза, а содержание TNF α и FasL – в 2 раза по отношению к контрольным данным. Кроме того, анализ качественных показателей маточной гемодинамики показал, что осложнения гормонотерапии миомы матки сопровождаются достоверным увеличением скорости систолического кровотока в маточных артериях (в 1,8 раза), на фоне снижения диастолического кровотока (в 2,5 раза) и повышения ИР сосудистой стенки (в 1,6 раза), в сравнении с параметрами здоровых женщин.

Адрес для переписки:

*Хворостухина Наталья Федоровна
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
Тел.: 8 (927) 277-79-35.
E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru*

Address for correspondence:

*Khvorostukhina Nataliya F.
Saratov State V.I. Razumovsky Medical University
410012, Russian Federation, Saratov,
Bolshaya Kazachya str., 112.
Phone: 7 (927) 277-79-35.
E-mail: Khvorostukhina-NF@yandex.ru*

Образец цитирования:

*Н.Ф. Хворостухина, А.Е. Островская, Д.А. Новичков,
Н.Н. Степанова «Цитокиновый профиль при осложнениях
гормонотерапии миомы матки» // Медицинская
иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 739-748.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-740-748
© Хворостухина Н.Ф. и соавт., 2017*

For citation:

*N.F. Khvorostukhina, A.E. Ostrovskaya, D.A. Novichkov,
N.N. Stepanova "Cytokine profile in complications of hormone
therapy administered for uterine fibroids", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 6,
pp. 739-748. doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-740-748
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-740-748*

Полученные данные диктуют необходимость более детального обследования женщин в плане выявления хронических форм урогенитальных инфекций, с целью совершенствования способов консервативного лечения миомы матки, снижения частоты осложнений и повышения эффективности гормонотерапии.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, доплерометрия, урогенитальные инфекции, осложнения гормонотерапии

CYTOKINE PROFILE IN COMPLICATIONS OF HORMONE THERAPY ADMINISTERED FOR UTERINE FIBROIDS

Khvorostukhina N.F., Ostrovskaya A.E., Novichkov D.A.,
Stepanova N.N.

Saratov State V.I. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract. Uterine fibroids take a second place in the structure of gynecological diseases, after inflammation of genital organs, with a share of 40%. The aim of the study was to investigate cytokine profile and factors of immune dysfunction in patients with uterine fibroids complicated by hemorrhagic syndrome during a course of hormone replacement therapy.

A detailed comparative analysis of a survey was performed in 95 women with uterine fibroids. Tumor size did not exceed 12 weeks of pregnancy, mainly with intramural and subserous localization of nodes, having indications for conservative treatment. The main group consisted of 43 patients with uterine fibroids and clinical signs of hemorrhagic syndrome observed in the course of hormone replacement therapy (Buserelindepot 3.75 mg). In a comparison group (n = 52), treatment of fibroids with hormonal therapy was not carried out. A control group comprised healthy women (n = 27). The survey consisted of a comprehensive ultrasound scan with Doppler ultrasound apparatus HITACHI 5500. The immune parameters were evaluated as contents of cytokines (interleukins IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-2, IFN γ , TNF α) and levels of the Fas-ligand apoptosis marker in blood serum using solid-phase immunoassay technique. For identification of urogenital infection pathogens, methods of diagnostic PCR and ELISA were used.

The results of the study were as follows: it is established that emergence of hemorrhagic syndrome on the during hormone therapy for uterine fibroids is associated with activation of latent forms of urogenital infections, being a probable result of potentiating immunosuppressive action of hormonal drugs that promote alterations of immune status, reduction of Th1 and Th2 lymphocyte functions, as well as significant inhibition of apoptosis. In the main group, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 and IFN concentrations were decreased by 1.3 to 1.5 – fold, whereas TNF α and FasL contents were 2 times lower than the levels in control group. In addition, qualitative analysis of uterine hemodynamics has shown that the complications associated with hormone therapy of uterine fibroids are accompanied by a significant increase of the systolic blood flow velocity in the uterine arteries (1.8%), against decrease in diastolic blood flow (2.5 times) and increased resistance index of the vascular wall (1.6 times), as compared with appropriate parameters in healthy women. In conclusion, the received data suggest a need for more detailed examination of women, in order to detect chronic forms of urogenital infections, by means of improving conservative treatment strategies of uterine fibroids, reducing frequency of complications and effectiveness of hormone therapy.

Keywords: uterine fibroids, cytokines, Doppler sonography, urogenital infections, hormone therapy, complications

Введение

Сохранение и восстановление репродуктивного потенциала является одной из основных задач современной медицины, несмотря на прогрессирующее снижение индекса здоровья женского населения. В структуре гинекологических заболеваний миома матки (ММ) занимает «почетное» второе место после воспалительных процессов

половых органов. Удельный вес ММ достигает 40% и не имеет тенденции к снижению за последние десятилетия [11, 17, 21, 23]. При этом многими авторами отмечается омолаживание контингента больных ММ, что непосредственно отражается на реализации репродуктивной функции женщин. Известно, что возникновение опухоли ассоциируется с нарушениями эн-

докринного статуса и иммунного гомеостаза. По мнению некоторых ученых, возникновение маточных кровотечений при ММ связано с нарушениями регуляции в системе «гипоталамус—гипофиз—яичники» [1, 7, 16]. В то же время продолжаются дискуссии: является ли ММ истинно гормонально зависимым заболеванием или имеет воспалительный генез [9]. В работах последних лет доказана немаловажная роль дисфункции иммунной системы, дисбиотических нарушений и сексуально-трансмиссивных инфекций в патогенезе ММ [3, 9, 13].

В настоящее время предложено множество различных вариантов органосохраняющего лечения ММ, включающего химиотерапию, консервативную миомэктомию с помощью гистероскопии, лапароскопии и лапаротомии, эмболизацию маточных артерий, дистанционное разрушение опухоли фокусированным ультразвуком под контролем МРТ [6, 12, 14, 19, 22, 24]. Однако, несмотря на широкое внедрение высоких хирургических технологий при лечении ММ, вероятность рецидива заболевания в течение 5 лет составляет 45–55% [22, 24]. А удельный вес выполняемых гистерэктомий при ММ в структуре оперативных вмешательств достигает 60,9–95,3% [4]. В связи с этим приоритет при лечении ММ остается за гормональной терапией, используемой как в качестве нео- и адьювантной, так и самостоятельного варианта лечения [1, 4, 11, 16, 17, 20, 21, 23]. В арсенале специалиста на сегодняшний день имеется огромный выбор лекарственных средств для химиотерапии ММ (прогестагены, агонисты гонадолиберина (а-ГнРГ), антигестагены). Следует отметить, что при назначении любого из гормональных препаратов возможны побочные эффекты или осложнения (метроррагии, увеличение размеров опухоли). Появление этих осложнений зачастую расценивается как неэффективность гормонотерапии и сопровождается направлением на оперативное лечение.

Цель — изучить особенности цитокинового профиля и причины дисфункции иммунной системы у больных миомой матки, осложненной геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились женщины с ММ (n = 95), размеры которой не превышали 12-недельную беременность, преимущественно с интрамуральной и субсерозной локализацией узлов и имеющие показания для консервативного лечения. Основную группу составили 43 пациентки с ММ и клиникой геморрагического син-

дрома на фоне гормонотерапии (Бусерелин-депо по 3,75 мг каждые 4 недели). В группе сравнения (n = 52) лечение ММ гормональными препаратами не проводилось. Контрольная группа была представлена практически здоровыми женщинами (n = 27).

Всем пациенткам проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование и комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией абдоминальным и вагинальным датчиком, на аппарате НІТАСНІ-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. Определяли размеры матки, локализацию и размеры узлов ММ, а также максимальную (V max) и минимальную (V min) скорости кровотока, с расчетом индекса резистентности (ИР) в каждой маточной артерии. Состояние иммунной системы оценивали по содержанию цитокинов в сыворотке крови женщин. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-6), интерферона (IFN γ) и фактора некроза опухоли (TNF α) использовали наборы реактивов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для определения интерлейкина IL-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, США. Для определения Fas-лиганда (FasL) использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия. Дополнительно проведено обследование на ИППП методом ПЦР-диагностики и выявления антител IgG и IgM к возбудителям урогенитальных инфекций (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах производства ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета прикладных программ Statgraphics (Statistical Graphics System), разработанного фирмой STSC Inc., с выведением $M \pm m$, процентов, логарифмических средних (\bar{x}) с 95% доверительным интервалом и достоверностью различий (P) по критерию Стьюдента-Фишера.

Результаты

Возраст обследованных женщин варьировал от 21 до 42 лет и в среднем составил в основной группе $30,5 \pm 4,3$ лет, в группе сравнения — $30,2 \pm 3,7$ года, в контрольной группе — $30,2 \pm 5,5$ лет, что не имело значимых межгрупповых различий. Общая характеристика групп обследованных женщин представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS OF WOMEN

Исследуемый показатель Parameters under study	Основная группа Main group (n = 43)		Группа сравнения Comparison group (n = 52)		Контрольная группа Control group (n = 27)	
	n	%	n	%	n	%
Акушерско-гинекологический анамнез Obstetric anamnesis						
Роды Birth	21	48,8±1,8*	25	48,1±1,2*	22	81,5±2,1
Самопроизвольный аборт Spontaneous abortion	16	37,2±1,6*	19	36,5±1,3*	2	7,4±0,7
Нарушения овариально-менструального цикла Altered ovarian-menstrual cycle	33	76,7±2,4*	40	76,9±2,6*	1	3,7±0,5
Хронические воспалительные заболевания гениталий Chronic inflammatory diseases of the genitals	38	88,4±2,7*	46	88,5±2,4*	3	11,1±0,8
Эктопия шейки матки Cervical ectopia	28	65,1±2,2*	33	63,5±2,7*	1	3,7±0,5
Использование ВМС The intrauterine devices	2	4,7±0,4	2	3,8±0,5	0	0
Экстрагенитальные заболевания Extragenital diseases						
Ожирение Obesity	28	65,1±2,2*	33	63,5±2,7*	1	3,7±0,5
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular disease	15	34,9±1,5	19	36,5±1,3*	0	0
Заболевания желудочно-кишечного тракта Diseases of the gastrointestinal tract	6	13,9±0,8*	7	13,5±0,9*	2	7,4±0,7
Анемия Anemia	42	97,7±2,2	6	11,5±0,6*	0	0

Примечание. * p – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05).

Note. * p, significance of differences with the control group (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОППЛЕРОМЕТРИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

TABLE 2. THE RESULTS OF DOPPLER IMAGING IN UTERINE FIBROIDS

Исследуемый показатель Parameters under study	Основная группа Main group (n = 43)	Группа сравнения Comparison group (n = 52)	Контрольная группа Control group (n = 27)
V max см/сек. V max cm/sec	83,29±3,10**	66,10±2,08*	45,16±1,23
V min см/сек. V min cm/sec	8,17±0,52**	11,56±0,39*	20,32±0,74
Индекс резистентности The resistance index	0,90±0,02*	0,79±0,02*	0,54±0,02

Примечание. * p – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05); # p – достоверность различий с группой сравнения (p < 0,05).

Notes. * p, significance of differences with the control group (p < 0.05); # p, significance of differences with the comparison group (p < 0.05).

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ МИОМЕ МАТКИ

TABLE 3. THE RESULTS OF THE CYTOKINE STUDY IN UTERINE FIBROIDS

Исследуемый показатель (пг/мл) Parameter studied (pg/ml)	Основная группа Main group (n = 43)	Группа сравнения Comparison group (n = 52)	Контрольная группа Control group (n = 27)
IL-1 β	4,6 \pm 0,19*	5,2 \pm 0,22*	6,5 \pm 0,08
IL-2	60,1 \pm 0,65*	62,2 \pm 1,04*	79,7 \pm 1,41
IL-4	2,6 \pm 0,32*	2,9 \pm 0,15*	3,7 \pm 0,09
IL-6	4,3 \pm 0,22*	4,8 \pm 0,32*	6,3 \pm 0,14
TNF α	0,8 \pm 0,02**	1,2 \pm 0,04*	1,6 \pm 0,05
IFN γ	8,6 \pm 1,16*	10,3 \pm 1,05*	13,3 \pm 0,27
FasL	0,15 \pm 0,03*	0,17 \pm 0,04*	0,3 \pm 0,05

Примечание. * p – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05); # p – достоверность различий с группой сравнения (p < 0,05).

Note. * p, significance of differences against control group (p < 0.05); # p, significance of differences against comparison group (p < 0.05).

Обращает на себя внимание высокая частота хронических воспалительных процессов половых органов, нарушений менструального цикла и цервикальной патологии у больных с ММ в сравнении с параметрами контрольной группы. Кроме того, невынашивание беременности и заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе прослежены у каждой 3-ей пациентки с ММ, а более чем у 60% установлено нарушение жирового обмена. Анемия легкой и средней степеней тяжести достоверно чаще (в 8,5 раз) диагностировалась в основной группе.

Результаты проведенного УЗИ показали, что размеры матки в группах обследуемых женщин колебались от 6-7 до 12 недель беременности. Средний объем матки в основной группе составил 394,2 \pm 178,6 см³, в группе сравнения – 391,3 \pm 159,6 см³, что имело значимые различия с контрольными данными (84,7 \pm 5,2 см³; p < 0,05). По локализации миоматозных узлов в обеих группах наблюдались преимущественно интерстициальные, реже – субсерозные. Количество узлов варьировало от 3 до 6, а размеры – от 2,5 до 5 см.

При изучении маточной гемодинамики у больных ММ мы не выявили достоверных различий уголnezависимых параметров в правой и левой маточных артериях. Поэтому для дальнейших исследований использовали усредненные величины V max, V min и ИР между маточными артериями (табл. 2).

Анализ качественных показателей маточной гемодинамики показал, что у пациенток с ММ скорость систолического кровотока в маточных артериях (V max) достоверно увеличивалась по отношению к контрольным данным, на фоне снижения диастолического кровотока (V min)

и повышения ИР сосудистой стенки. Более выраженные изменения параметров доплерометрии мы констатировали в основной группе (табл. 2). При сочетании ММ с геморрагическим синдромом на фоне гормонотерапии выявлено повышение V max в 1,8 раза, ИР – в 1,6 раза, а V min снижалась в 2,5 раза в сравнении с параметрами у здоровых женщин (p < 0,05), при этом были получены значимые различия с группой сравнения.

Результаты исследования иммунной системы показали достоверное снижение всех изучаемых цитокинов у больных ММ, при этом более выраженное снижение показателей констатировано в группе пациенток с осложнениями гормонотерапии (табл. 3). В основной группе концентрации IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6 и IFN γ уменьшались в 1,3-1,5 раза по отношению к контрольным данным, а содержание TNF α – в 2 раза (p < 0,05).

Соотношение IFN γ /IL-4 у пациенток с ММ несколько снижалось в сравнении с контрольной группой (с 3,6 до 3,5), а при сочетании ММ с геморрагическим синдромом – до 3,3, что свидетельствует о редукции преимущественно Th1-лимфоцитов по сравнению с Th2-клетками и подавлению в большей степени клеточного иммунного ответа при развитии геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии ММ.

При изучении маркера апоптоза в клеточной популяции FasL мы констатировали достоверное уменьшение его уровня по отношению к нормативным значениям (в группе сравнения – в 1,8 раза), с прогрессирующим падением его содержания (в 2 раза) в сыворотке крови пациенток основной группы (табл. 3).

Учитывая высокую частоту хронических воспалительных заболеваний гениталий у больных

ММ, мы включили в план обследования женщин, помимо микроскопии мазков, инфекционный скрининг, с использованием ПЦР-диагностики и метода ИФА.

Анализ данных бактериоскопического исследования мазков позволил диагностировать бакте-

риальный вагиноз более чем у половины женщин с ММ без предшествующего лечения, кольпит – в каждом третьем случае (табл. 4). Развитие осложнений на фоне приема гормональных препаратов способствовало достоверному увеличению частоты обнаружения лабораторных признаков

ТАБЛИЦА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНФЕКЦИОННОГО СКРИНИНГА ПРИ МИОМЕ МАТКИ

TABLE 4. RESULTS OF INFECTION SCREENING IN UTERINE FIBROIDS

Исследуемый показатель Parameter under study	Основная группа Main group (n = 43)		Группа сравнения Comparison group (n = 52)		Контрольная группа Control group (n = 27)	
	n	%	n	%	N	%
Бактериоскопическое исследование мазков Bacterioscopy of smears						
Нормоценоз Normocenosis	1	2,4±0,3*#	2	3,8±0,5*	26	96,3±2,7
Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	9	20,9±1,1**	30	57,7±2,4*	1	3,7±0,5
Кольпит Colpitis	33	76,7±2,4#	20	38,5±1,5	0	0
ПЦР-диагностика на ИППП PCR diagnostics of sexually transmitted infections						
Хламидии Chlamydia	25	58,1±2,3#	12	23,1±1,3	0	0
Уреаплазмы Ureaplasma	18	41,9±1,4**	15	28,8±1,5*	1	3,7±0,5
Микоплазмы Mycoplasma	21	48,8±1,8**	19	36,5±1,7*	2	7,4±0,7
Трихомонады Trichomonas	23	53,5±1,9#	6	11,5±0,6	0	0
ИФА на ИППП ELISA of sexually transmitted infections						
Хламидии IgG Chlamydia IgG	43	100,0#	33	63,5±2,7	0	0
Хламидии IgM Chlamydia IgM	25	58,1±2,3#	12	23,1±1,3	0	0
Уреаплазмы IgG Ureaplasma IgG	42	97,7±2,2*	50	98,1±1,6*	4	14,8±0,9
Уреаплазмы IgM Ureaplasma IgM	18	41,9±1,4#	15	28,8±1,5	0	0
Трихомонады IgG Trichomonas IgG	42	97,7±2,2#	33	63,5±2,7	0	0
ВПГ IgG HSV IgG	43	100,0*	52	100,0*	7	25,9±1,2
ВПГ IgM HSV IgM	38	88,4±2,7#	31	59,6±2,6	0	0

Примечание.* p – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05); # p – достоверность различий с группой сравнения (p < 0,05).

Note. * p, significance of differences against control group (p < 0.05); # p, significance of differences against comparison group (p < 0.05).

кольпита (в 2 раза), при снижении удельного веса бактериального вагиноза (в 2,8 раза). Возбудители специфических инфекций при микроскопии не были выявлены ни в одном случае.

Проведение ПЦР-диагностики на ИППП положительные результаты были получены не у всех больных с ММ (табл. 4). В группе сравнения преобладали микоплазменная и уреоплазменная инфекции, хламидии были обнаружены почти у каждой 4-ой женщины, а трихомонады выявлены в единичных наблюдениях. У пациенток основной группы установлено достоверное возрастание частоты диагностики урогенитальных инфекций при ПЦР-скрининге. Однако дополнительное исследование крови на обнаружение специфических антител IgG и IgM к возбудителям ИППП методом ИФА позволило установить в основной группе носительство уреоплазменной и трихомонадной инфекций уже более чем у 97% женщин; хронический хламидиоз и герпетическую инфекцию – в 100% наблюдений, а различные ассоциации возбудителей констатированы во всех случаях. В группе сравнения отмечено некоторое снижение удельного веса латентных форм ИППП в сравнении с показателями основной группы, но частота обнаружения возбудителей урогенитальных инфекций при ИФА в 2-3,5 раза превышала аналогичные результаты ПЦР-диагностики. А удельный вес определяемых IgM к хламидиям и уреоплазмам в группах совпадал в данными ПЦР-тестирования (табл. 4).

Необходимо также отметить, что выявление IgM к возбудителям урогенитальных инфекций у больных основной группы свидетельствовало об активизации хронического воспалительного процесса гениталий, проявлением которого, по нашему мнению, и являлся геморрагический синдром в виде маточного кровотечения различной степени выраженности.

Обсуждение

В настоящее время установлено, что одним из факторов риска возникновения ММ является хронический воспалительный процесс внутренних половых органов [5, 15]. Анализ анамнестических данных в нашей работе показал преобладание генитальной патологии у всех больных с ММ. В то же время возникновение осложнений гормонотерапии сопровождалось достоверным увеличением частоты выявления лабораторных признаков кольпита (до 77%), с обнаружением возбудителей урогенитальных инфекций даже при ПЦР-скрининге. Дополнительное обследование женщин методом ИФА позволило диагностировать латентные формы ИППП у боль-

шинства больных ММ, а признаки активизации хронических форм урогенитальных инфекций были более выражены при осложнениях гормонотерапии. По мнению А.Д. Макацария (2010), развитие системного воспаления является отправной точкой патогенеза тромбофилий, прогрессирование которых вызывает поражение эндотелия сосудов с нарушением его тромборезистентных свойств, что играет ключевую роль в регуляции гемостаза [8]. Кроме того, проведенными ранее исследованиями было доказано, что развитие геморрагического синдрома на фоне гормонотерапии ММ ассоциируется с нарушениями гемостатического потенциала крови, с явлениями гиперкоагуляции, снижением тромбоцитов и их агрегационной способности, угнетением фибринолиза, а также повышением продуктов паракоагуляции [18].

Прогрессирование опухолевого процесса некоторые ученые связывают с иммунодепрессией и неспособностью клеток подвергаться апоптозу [3, 13]. Изучение иммунного статуса при ММ в нашей работе свидетельствовало о подавлении продукции про- и противовоспалительных цитокинов на фоне угнетения апоптоза, с прогрессированием выявленных изменений в случае развития геморрагического синдрома при использовании гормональных препаратов. Снижение концентрации FasL у больных ММ относительно нормативных показателей, по нашему мнению, свидетельствует о снижении цитотоксического киллинга, осуществляемого Т- и НК-клетками, что способствует прогрессированию заболевания и согласуется с данными И.С. Сидоровой и соавт. (2012) [15].

Кроме того, результаты нашего исследования позволили установить, что назначение гормональных препаратов для консервативного лечения ММ на фоне хронического эндометрита специфической этиологии оказывает потенцирующее иммунодепрессивное воздействие на организм женщины, способствуя появлению системной воспалительной реакции организма, увеличивая тем самым частоту побочных эффектов и осложнений.

При комплексном УЗИ с доплерометрией у пациенток с осложнениями гормонотерапии ММ зафиксировано достоверное увеличение максимальной скорости кровотока (в 1,8 раза), индекса периферического сопротивления (в 1,6 раза), при снижении диастолического кровотока (в 2,5 раза). Аналогичные данные были представлены в публикации И.Е. Рогожиной и соавт. (2013). Авторы отметили выраженные изменения маточной гемодинамики и преобладание гипер-

васкулярного типа опухолей у больных с ММ, которым предстояло хирургическое лечение, в связи с маточным кровотечением [14]. В то же время И.А. Озерская и соавт. (2014) выявили у женщин старше 35 лет, страдающих ММ, повышение максимальной и конечно-диастолической скоростей, на фоне снижения ИР маточных артерий [10]. Однако результаты морфологических исследований миометрия и миоматозных узлов, опубликованные Д.В. Джакуповым и соавт. (2014), подтвердили роль гипертензии в крупных артериях матки в патогенезе кровотечений при миоме [2], что, по нашему мнению, является следствием повышенного ИР сосудистой стенки при развитии воспалительной реакции в миометрии.

Заключение

Осложнения при консервативном лечении ММ обусловлены активизацией латентных форм ИППП, в результате потенцирующего иммуносупрессивного действия гормональных препаратов и прогрессирования нарушений гемодинамики в маточных артериях. Полученные результаты диктуют необходимость более детального обследования женщин в плане выявления хронических урогенитальных инфекций, с целью оптимизации существующих подходов при проведении органосохраняющих методов терапии ММ, снижения частоты осложнений и повышения эффективности гормонотерапии.

Список литературы / References

1. Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки // Российский вестник акушера-гинеколога, 2008. Т. 8, № 6. С. 45-50. [Buianova S.N., Mgeliashvili M.V., Petrakova S.A. Current views of the etiology, pathogenesis, and morphogenesis of uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2008, Vol. 8, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)]
2. Джакупов Д.В., Локшин В.Н., Хамко В.А. Патогенетические особенности изменения морфологической структуры при миоме матки, осложненной кровотечением // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, 2014. № 78. С. 122-124. [Dzhakupov D.V., Lokshin V.N., Khamko V.A. Pathogenetic characteristics of change in anatomical structure in hysteromyoma complicated by bleeding. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo = Vestnik of Yaroslav the Wise Novgorod State University*, 2014, no. 78, pp. 122-124. (In Russ.)]
3. Дивакова Т.С., Бекиш В.Я. Роль апоптоза, индуцированного Лупридом Депо, в лечении женщин с интерстициальной миомой матки в репродуктивном возрасте // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2014. № 1 (31). С. 123-128. [Divakova T.S., Bekish V.Ya. The role of apoptosis induced by Lupride depo in women with interstitial myoma treatment in reproductive age. *Reproduktivnoe zdorovye. Vostochnaya Evropa = Reproductive Health. Eastern Europe*, 2014, no. 1 (31), pp. 123-128. (In Russ.)]
4. Зацепин А.В., Новикова В.А., Васина И.Б. Сравнение эффективности фармакологических методов антирецидивного лечения миомы матки после консервативной миомэктомии // Кубанский научный медицинский вестник, 2012. № 2. С. 88-93. [Zatsepin A.V., Novikova V.A., Vasina I.B. Efficiency comparison of pharmaceutical antirecurrent methods of fibroids treatment after conservative myomectomy. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*, 2012, no. 2, pp. 88-93. (In Russ.)]
5. Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Факторы риска развития миомы матки и качество жизни пациенток, оперированных по поводу миомы матки // Охрана материнства и детства, 2013. № 2 (22). С. 36-41. [Kichigin O.V., Arestova I.M., Zanko Yu.V. Risk factors of hysteromyoma development and quality of life of patients operated in connection with hysteromyoma. *Okhrana materinstva i detstva = Maternal and Child Health*, 2013, no. 2 (22), pp. 36-41. (In Russ.)]
6. Коренная В.В., Подзолкова Н.М., Пучков К.В. Органосохраняющие методы лечения миомы матки: есть ли повод для дискуссии? // Гинекология, 2015. Т. 17, № 1. С. 78-82. [Korennaya V.V., Podzolkova N.M., Puchkov K.V. Methods of organ-preservation of uterine fibroids. Is there a cause for debate? *Ginekologiya = Gynecology*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 78-82. (In Russ.)]
7. Липатова Н.А., Лабзина М.В., Лабзина Л.Я. Исследование содержания женских половых гормонов у больных миомой матки // Medicus, 2015. № 2 (2). С. 18-19. [Lipatova N.A., Labzina M.V., Labzina L.Ya. The research of the content of female sex hormones in patients with hysteromyoma. *Medicus = Medicus*, 2015, no. 2 (2), pp. 18-19. (In Russ.)]
8. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике: руководство для врачей. М.: МИА, 2010. 888 с. [Makatsaria A.D. System syndromes in obstetric-gynecological clinic: Guide for physicians]. Moscow: MIA, 2010. 888 p.

9. Никитина Е.С., Рымашевский А.Н., Набока Ю.Л. Особенности микробиоценоза влагалища у женщин позднего репродуктивного возраста при миоме матки // Медицинский вестник Юга России, 2013. № 3. 63-65. [Nikitina E.S., Rymashevskiy A.N., Naboka Yu.L. Features microbiocenosis sheath in women reproductive age with hysteromyoma. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia*, 2013, no. 3, pp. 63-65. (In Russ.)]
10. Озерская И.А., Девицкий А.А. Изменения гемодинамики матки, пораженной миомой, у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста // Медицинская визуализация, 2014. № 1. С. 70-80. [Ozerskaya I.A., Devitskiy A.A. Hemodynamic changes in the myomas uterus in women of reproductive and premenopausal period. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization*, 2014, no. 1, pp. 70-80. (In Russ.)]
11. Радзинский В.Е., Архипова М.П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Медицинский совет, 2014. № 9. С. 30-33. [Radzinsky V.E., Arkhipova M.P. Uterine fibroids: problems and prospects at the turn of the century. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*, 2014, no. 9, pp. 30-33. (In Russ.)]
12. Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф. Малоинвазивные технологии и система гемостаза при миоме матки // Саратовский научно-медицинский журнал, 2011. Т. 7, № 3. С. 587-592. [Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F. Lowinvasive technologies and hemostasis system at a hysteromyoma. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2011, Vol. 7, no. 3, pp. 587-592. (In Russ.)]
13. Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В., Нейфельд И.В. Влияние эмболизации маточных артерий на состояние иммунной системы у больных миомой матки // Фундаментальные исследования, 2011. № 9 (2). С. 290-294. [Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F., Stolyarova U.V., Neyfeld I.V. Influence of aa. uterinae embolization on the condition of immune system at patients of the hysteromyoma. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2011, no. 9 (2), pp. 290-294. (In Russ.)]
14. Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., Нейфельд И.В., Проданова Е.В. Преимущества эмболизации маточных артерий в хирургическом лечении миомы матки // Лечение и профилактика, 2013. № 2 (6). С. 13-19. [Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F., Neyfeld I.V., Prodanova E.V. The embolization of uterine arteries in surgical treatment of hysteromyoma. *Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention*, 2013, no. 2 (6), pp. 13-19. (In Russ.)]
15. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство, гинекология и репродукция, 2012. Т. 6, № 4. С. 22-28. [Sidorova I.S., Unanyan A.L., Ageev M.B., Vedernikova N.V., Zholobova M.N. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology, and Reproduction*, 2012, Vol. 6, no. 4, pp. 22-28. (In Russ.)]
16. Тихомиров А.Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки // Эффективная фармакотерапия, 2015. № 5. С. 56-60. [Tikhomirov A.L. Modern principles of therapeutic treatment of uterine fibroids. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2015, no. 5, pp. 56-60. (In Russ.)]
17. Тихомиров А.Л. Расширение возможностей органосохраняющего лечения миомы матки с использованием улипристала ацетата // Гинекология, 2016. Т. 18, № 1. С. 56-60. [Tikhomirov A.L. Empowering organ-preserving treatment of uterine fibroids using ulipristal acetate. *Ginekologiya = Gynecology*, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 56-60. (In Russ.)]
18. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Рогожина И.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Особенности маточной гемодинамики и системы гемостаза при миоме, осложненной геморрагическим синдромом // Акушерство и гинекология, 2016. № 6. С. 87-93. [Khvorostukhina N.F., Ostrovskaya A.E., Rogozhina I.E., Novichkov D.A., Stepanova N.N. The specific features of uterine hemodynamics and hemostatic system in myoma complicated by hemorrhagic syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2016, no. 6, pp. 87-93. (In Russ.)]
19. Cain-Nielsen A.H., Moriarty J.P., Stewart E.A., Borah B.J. Cost-Effectiveness of Uterine-Preserving Procedures for the Treatment of Uterine Fibroid Symptoms in the United States. *J. Comp. Eff. Res.*, 2014, Vol. 3, no. 5, pp. 503-514.
20. Donnez J., Vázquez F., Tomaszewski J., Nouri K., Bouchard P., Fauser B.C., Barlow D.H., Palacios S., Donnez O., Bestel E., Osterloh I., Loumaye E. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil. Steril*, 2014, Vol. 101, no. 6, pp. 1565-1573.
21. Engman M., Granberg S., Williams A.R., Meng C.X., Lalitkumar P.G., Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Human Reproduction*, 2009, Vol. 1, no. 1, pp. 1-10.
22. Jiang X., Thapa A., Lu J., Bhujohory V.S., Liu Y., Qiao S. Ultrasound-guided transvaginal radiofrequency myolysis for symptomatic uterine myomas. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2014, no. 177, pp. 38-43.

23. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. *Int. J. Women's Health*, 2014, no. 6, pp. 95-114.
24. Yoo E.H., Lee P.I., Huh C.Y., Kim D.H., Lee B.S., Lee J.K., Kim D. Predictors of leiomyoma recurrence after laparoscopic myomectomy. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2007, Vol. 14, no. 6, pp. 690-697.

Авторы:

Хворостухина Н.Ф. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Островская А.Е. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Новичков Д.А. — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Степанова Н.Н. — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Authors:

Khorostukhina N.F., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, OBGYN Department, Saratov State V.I. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Ostrovskaya A.E., Postgraduate Student, OBGYN Department, Saratov State V.I. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Novichkov D.A., PhD (Medicine), Associate Professor, OBGYN Department, Saratov State V.I. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Stepanova N.N., Assistant Professor, OBGYN Department, Saratov State V.I. Razumovsky Medical University, Saratov, Russian Federation

Поступила 21.02.2017
Отправлена на доработку 14.03.2017
Принята к печати 02.05.2017

Received 21.02.2017
Revision received 14.03.2017
Accepted 02.05.2017