

УДК 618.14-006.36:616.137.73-005.7]-06:612.017(045)

ВЛИЯНИЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ**Рогожина И.Е., Хворостухина Н.Ф., Столярова У.В., Нейфельд И.В.***ГОУ ВПО «Саратовский медицинский университет им. В.И.Разумовского», Саратов,
e-mail: kafed-ra@yandex.ru*

Проведен анализ результатов исследования цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, γ -ИНФ, ФНО- α , Fas-L у больных с миомой матки в сочетании с геморрагическим синдромом, перенесших селективную эмболизацию маточных артерий (основная группа: $n = 48$) и абдоминальную гистерэктомию (группа сравнения: $n = 65$). В динамике констатируется достоверное увеличение сыровоточной концентрации провоспалительных цитокинов, а также маркера апоптоза Fas-L после хирургических вмешательств. Доказано опосредованное воздействие ЭМА на отдельные звенья иммунной системы больных миомой матки, что свидетельствует об определенных преимуществах данного способа перед гистерэктомией, выполненной по поводу кровотечения.

Ключевые слова: миома матки, цитокины, эмболизация маточных артерий**INFLUENCE OF AA. UTERINAE EMBOLIZATION ON THE CONDITION OF IMMUNE SYSTEM AT PATIENTS OF THE HYSTEROMYOMA****Rogozhina I.E., Khvorostukhina N.F., Stolyarova U.V., Neyfeld I.V.***Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky, Saratov, e-mail: kafed-ra@yandex.ru*

The analysis of results of research Cytokine IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, γ -INF, TNF- α , Fas-L at patients with a hystromyoma in a combination with heamorrhagical syndrome, endured selective embolization of aa. uterinae (the basic group is conducted: $n = 48$) and abdominal hysterectomy (comparison group: $n = 65$). In dynamics the reliable increase serum concentration proinflammatory cytokines, and also a marker of apoptosis Fas-L after surgical interventions is ascertained. Mediated influence EAU on separate links of immune system patients of hysteromyoma is proved that testifies to certain advantages of this method before hysterectomy, fulfilled concerning a bleeding.

Keywords: hysteromyoma, cytokines, embolization of aa. Uterinae

Миома матки (ММ) является самой распространенной опухолью у женщин старше 35 лет. Частота данной патологии колеблется от 25 до 40% и не имеет тенденции к снижению в последние десятилетия [1, 3-5, 7]. Многие исследователи отмечают омолаживание заболевания, выявляя ММ у 20-летних больных и даже у 15-летних девушек [1, 5]. К основным клиническим симптомам ММ относятся нарушения менструальной и репродуктивной функции женщины, что является не только медицинской, но и социальной проблемой. В настоящее время предложено множество способов консервативного лечения ММ. Использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) можно считать революционным шагом в плане органосохраняющих методов комплексного лечения новообразований матки. При выборе медикаментозной терапии определяющее значение имеют размеры и локализация миоматозных узлов, симптоматика заболевания, возраст женщины и ее репродуктивные планы. В то же время следует признать обратимость полученных позитивных результатов после отмены аГнРГ, проявляющихся рецидивом заболевания и ростом миоматозных узлов, а также большой процент побочных реакций, связанных с дефицитом эстрогенов при приеме препаратов. Несмотря на до-

стижения современной медицины, процент выполнения радикальных хирургических вмешательств при новообразованиях матки остается достаточно высоким, а средний возраст пациенток, которым производят гистерэктомию, составляет 40,5 лет [1, 5, 10]. Альтернативой в лечении ММ в настоящее время стало использование эмболизации маточных артерий (ЭМА) – наиболее щадящего и минимально инвазивного метода, основанного на достижениях и технологиях эндоваскулярной хирургии [1-3, 5, 7, 9].

Цель исследования: изучить влияние эмболизации маточных артерий на состояние иммунной системы у больных миомой матки.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились пациентки с ММ ($n = 113$), поступившие в МУЗ «Городская клиническая больница» с клиникой маточного кровотечения. Основную группу составили 48 больных, которым с целью купирования геморрагического синдрома была выполнена селективная ЭМА. В группе сравнения ($n = 65$) выполнялась абдоминальная супрацервикальная гистерэктомию (АГ). Контрольная группа ($n = 30$) была представлена практически здоровыми женщинами, без выраженной генитальной и экстрагенитальной патологии.

Критериями включения в основную группу и группу сравнения являлись: ММ с геморрагическим синдромом, приводящая к анемизации; общие размеры матки до 15–16 недель беременности, размеры миоматозных узлов до 10 см в диаметре; узлы раз-

личной локализации (исключение для ЭМА – субсерозные узлы на тонком основании); возраст больных от 23 до 47 лет; наличие противопоказаний и/или неэффективность традиционных методов лечения; подтвержденная роль ММ в патогенезе бесплодия или невынашивания беременности; желание пациентки. Критериями исключения из обследования стали: большие размеры матки (более 16 недель гестации) и узла (более 10 см в диаметре); некроз узла миомы с явлениями интоксикации; тяжелое соматическое состояние больной; органная недостаточность; неуправляемые коагулопатии; пациентки мено- и постменопаузального периода; наличие злокачественных или предраковых заболеваний гениталий; воспалительный процесс в органах малого таза; артериовенозные пороки развития; лекарственная аллергия на контрастное вещество.

Всем женщинам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование. Ультразвуковые исследования выполнялись на аппарате HITACHI-5500 с применением широкополосных, сверхвысокоплотных конвексных датчиков 3,5–5,0 МГц и полостных датчиков 5,0–7,5 МГц. Состояние иммунной системы оценивалось по уровню цитокинов в сыворотке крови больных. Исследование проводили методом твердофазного иммуноанализа. Для определения ИЛ-1 β , ИЛ-4, γ -ИНФ, ИЛ-6, ФНО- α использовали наборы реактивов Вектор-БЕСТ г.Новосибирск. Для определения ИЛ-2 использовали набор реактивов фирмы Biosource, USA. Для определения Fas-L использовали набор реактивов фирмы Medsystems, Австрия.

Артериальные диагностические и лечебные вмешательства были выполнены в условиях рентгенооперационной на ангиографическом комплексе «Gigantos» фирмы «Siemens» (ФРГ), оснащенном необходимым оборудованием и медикаментами для оказания анестезиологической и реанимационной помощи. Все виды интервенционных процедур начинали через 30–40 мин после премедикации и осуществляли под местной инфильтрационной анестезией 0,5–1,0% раствором новокаина или лидокаина. В качестве контрастного вещества использовали 60 и 76% урографин, омнипак. На одну инъекцию расходовали от 5–10 л (при суперселективном введении) до 30–35 (при выполнении тазовой артериографии) контрастного вещества, считая предельной дозой 200–300 мл – при нормальной функции почек. Скорость введе-

ния автоматическим шприцем «Contrac – 3E» или «Angiomat-6000» варьировала от 3 до 12 мл/с. Артериографию выполняли путем катетеризации одной или обеих бедренных артерий по Селдингеру с использованием катетеров фирмы «Cook» (Дания) и «Cordis» (США). Из проводников применяли g-образные и прямые диаметром 0,035–0,038 дюйма (0,88–0,95 мм) тех же фирм, а также полиэтиленовые проводники Glidewire («Terumo», Япония). Эмболизация проводилась микросферами «Embosphere» (Biosphere Medikal, Rockland). Частицы данного вещества, изготовленные из акрила и покрытые желатином, обладают высокой гидрофильностью, упругостью и низкой слипаемостью, что позволяло провести более дистальную (суперселективную) эмболизацию, направленную только на артерии, кровоснабжающие узел миомы. Эффективность рентгено-эндоваскулярной окклюзии маточных сосудов оценивали по клиническим проявлениям (купирование геморрагического синдрома) и ультразвуковым критериям (отсутствие кровотока в сосудах опухоли).

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследуемых женщин находился в пределах от 20 до 46 лет, средний возраст в основной группе составил $38,9 \pm 2,7$ лет, в группе сравнения – $41,8 \pm 2,5$ лет, в контрольной группе – $40,8 \pm 2,8$ лет ($p > 0,05$). Результаты исследования цитокинового профиля (таблица) показали достоверное снижение при ММ сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α и γ -ИНФ ($P < 0,05$). Соотношение γ -ИНФ/ИЛ-4 у пациенток с ММ снижалось по сравнению с контрольными показателями (с 3,6 до 3,3), что свидетельствует о редукции преимущественно Th-1 лимфоцитов по сравнению с Th-2 клетками и подавлении в большей степени клеточного иммунного ответа. Ряд исследователей также связывают прогрессирование опухолевого процесса с иммунодепрессией и неспособностью клеток подвергаться апоптозу [4, 6].

Показатели цитокинового профиля в группах обследуемых женщин

Группы больных Показатель пг/мл	Основная группа (n = 48)	Группа сравнения (n = 65)	Контрольная группа (n = 30)
ИЛ-1 β	$4,65 \pm 0,19^*$	$4,44 \pm 0,32^*$	$6,5 \pm 0,14$
ИЛ-2	$60,2 \pm 1,04^*$	$59,81 \pm 1,12^*$	$79,85 \pm 3,62$
ИЛ-4	$2,54 \pm 0,21^*$	$2,47 \pm 0,14^*$	$3,70 \pm 0,28$
ИЛ-6	$4,34 \pm 0,22^*$	$4,41 \pm 0,34^*$	$6,28 \pm 0,41$
ФНО- α	$0,81 \pm 0,11^*$	$0,79 \pm 0,14^*$	$1,54 \pm 0,25$
γ -ИНФ	$8,56 \pm 1,12^*$	$8,27 \pm 1,19^*$	$13,28 \pm 0,61$
Fas-L	$0,15 \pm 0,04^*$	$0,13 \pm 0,04^*$	$0,30 \pm 0,05$

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

К маркерам апоптоза в клеточной популяции относят Fas-L. При изучении данного показателя (см. таблицу) в группах обследуемых женщин мы констатировали уменьшение его уровня с $0,30 \pm 0,05$ пг/мл (контрольная группа) до $0,15 \pm 0,04$ пг/мл – в основной группе и $0,13 \pm 0,04$ пг/мл – в группе сравнения. Достоверное снижение концентрации Fas-L при миоме матки в 2 раза ($P < 0,05$) относительно показателей контрольной группы свидетельствует о снижении цитотоксического киллинга, осуществляемого Т- и NK-клетками, что способствует медленному прогрессированию заболевания. Полученные исследования согласуются с данными И.С. Сидоровой [4].

Анализ результатов исследования цитокинового профиля в динамике у больных ММ показал, что после хирургического вмешательства первичный ответ организма

на операционную травму связан с запуском компенсаторной воспалительной реакции – Th-1 клеточного иммунного ответа и выбросом в циркуляцию медиаторов воспаления, главными из которых являются провоспалительные цитокины.

Концентрация ИЛ-1 β возросла на 3-и сутки после ЭМА по сравнению с исходными данными в 1,5 раза – с $4,65 \pm 0,19$ до $6,77 \pm 0,51$ пг/мл ($P < 0,05$), а после АГ – в 2 раза (с $4,44 \pm 0,32$ до $9,60 \pm 0,55$ пг/мл; $P < 0,05$) (рис. 1). При сравнении средних послеоперационных межгрупповых значений выявлено, что достоверно выше этот показатель был в группе сравнения ($P_{o-c} < 0,05$). Как известно, ИЛ-1 β обладает полифункциональной активностью, участвует в процессах активации и межклеточной кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез ИЛ-2, ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-6.



Рис. 1. Динамика концентрации ИЛ-1 β в группах больных с миомой матки

Аналогичная ситуация прослежена с изменением содержания ИЛ-2 в группах обследуемых женщин в послеоперационном периоде. Отмечен рост данного показателя в основной группе с $60,2 \pm 1,04$ пг/мл до $70,4 \pm 2,26$ пг/мл ($P < 0,05$) и в группе сравнения – с $59,8 \pm 1,12$ до $130,3 \pm 3,39$ пг/мл ($P < 0,001$). Обращает

на себя внимание значительное повышение ИЛ-2 после выполнения радикального объема хирургического вмешательства ($P_{o-c} < 0,001$).

Изучение секреции ИЛ-4 в динамике (рис. 2) показало также увеличение показателей после оперативных вмешательств почти в 2 раза ($P < 0,05$).



Рис. 2. Динамика концентрации ИЛ-4 в группах больных с миомой матки

Содержание ИЛ-6 увеличилось по сравнению с исходными данными в 3,5 и 4,5 раза в обеих группах и составило: $14,21 \pm 0,16$ пг/мл – у пациенток основной группы ($P < 0,05$) и $18,34 \pm 0,28$ пг/мл – в группе сравнения ($P < 0,05$). Как известно, ИЛ-6 является регулятором иммунного ответа, воспаления и критерием тканевого повреждения. Полученные нами результаты согласуются с мнением зарубежных ис-

следователей, утверждающих, что уровень ИЛ-6 повышается пропорционально тяжести хирургической агрессии [8]. Рандомизированные исследования Т. Fukinaga et al. [6] о влиянии хирургических доступов на некоторые иммунологические аспекты выявили повышение продукции цитокинов при абдоминальном доступе в большей степени, чем при использовании миниинвазивной методики.

Более значительные изменения концентраций цитокинов в динамике мы наблюдали при определении ФНО- α , γ -ИНФ и Fas-L. У всех больных с ММ после хирургическо-

го вмешательства уровень ФНО- α возрастал в 2,5 раза (рис. 3) и соответствовал в основной группе – $2,09 \pm 0,12$ пг/мл, в группе сравнения – $3,02 \pm 0,17$ пг/мл ($P < 0,05$).



Рис. 3. Динамика концентрации ФНО- α в группах больных с миомой матки

В то же время содержание γ -ИНФ (рис. 4) в сыворотке крови больных после рентгеноэндоваскулярной окклюзии маточных артерий было выше исходных показателей в 2 раза в основной группе – $17,72 \pm 0,12$ пг/мл; ($P < 0,05$), в группе сравнения почти в 3,5 раза – $27,72 \pm 0,10$ пг/мл ($P < 0,05$). Соотношение γ -ИНФ/ ИЛ-4 у пациенток основной группы в динамике повышалось с 1,7 до

4,2 в основной группе, с 1,6 до 5,4 в группе сравнения. Это, в свою очередь, свидетельствует о значительной стимуляции клеточного иммунного ответа у больных, перенесших оперативное вмешательство. Достоверно большее увеличение провоспалительных цитокинов в группе больных, оперированных абдоминальным доступом, связано, по нашему мнению, с более выраженной хирургической травмой.



Рис. 4. Динамика концентрации γ -ИНФ в группах больных с миомой матки

При анализе результатов определения Fas-L в сыворотке крови больных после хирургических вмешательств нами также было отмечено возрастание исследуемого показателя по сравнению с исходными данными (рис. 5), причем более значимое (в 4 раза) в группе сравнения: с $0,13 \pm 0,04$

до $0,51 \pm 0,02$ пг/мл ($P < 0,05$). Вместе с тем концентрация Fas-L в основной группе увеличилась лишь в 2 раза (с $0,15 \pm 0,04$ до $0,32 \pm 0,02$ пг/мл; $P < 0,05$) и была достоверно ниже аналогичного значения в основной группе ($P < 0,05$), но не отличалась от контрольных показателей ($P > 0,05$).



Рис. 5. Динамика концентрации Fas-L в группах больных с миомой матки

На основании вышеизложенного можно предположить, что послеоперационные иммунологические сдвиги по степени выраженности четко коррелируют с тяжестью хирургической агрессии, а использование

ЭМА в лечении больных с ММ характеризуется менее выраженной оперативной травматизацией в сравнении с гистерэктомией, выполненной лапаротомным доступом.

Заключение

Изучение концентрации цитокинов у больных с ММ позволяет предположить, что одним из возможных механизмов развития опухоли является недостаточность полимодальной активности моноклеарно-фагоцитирующей системы клеток, обеспечивающей не только продукцию цитокинов, но и элиминацию за счет фагоцитоза пролиферирующих клеточных элементов. Выраженные нарушения иммунного статуса, редукция функции Th1- и Th2-лимфоцитов и, как следствие, значительное угнетение апоптоза при ММ способствуют дальнейшему росту опухоли и прогрессированию заболевания. Окклюзия маточных сосудов и снижение кровоснабжения в узлах миомы приводят к запуску компенсаторную воспалительную реакцию, стимулируя тем самым Th1-клеточный иммунный ответ. Возрастающие концентрации γ -ИНФ влечет за собой повышение других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6), а также маркера апоптоза Fas-L, что предотвращает пролиферацию мышечных клеток и способствует регрессу патологического процесса. Более значительные изменения цитокинового профиля у больных, которым была выполнена гистерэктомия, связаны с тяжестью хирургической агрессии. По нашему мнению использование ЭМА, с целью купирования геморрагического синдрома у больных с ММ, позволяет опосредованно воздействовать на отдельные звенья иммунной системы, индуцируя апоптоз, т.е. программированную гибель пролиферирующих клеток, что дает ему определенные преимущества перед гистерэктомией, выполненной по поводу кровотечения.

Список литературы

1. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 345–348.
2. Эффективность и экономические затраты применения эмболизации маточных артерий у больных с субмукозной миомой матки / О.И. Мишинева, В.Г. Бреусенко, Г.Н. Голухов и др. // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2008. – № 4. – С. 71–76.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки, современное состояние вопроса // Ж. акуш. и жен.болезн. – 2010. – Т. LIX, № 2. – С. 81–87.
4. Сидорова И.С., Леваков С.А. Современный взгляд на патогенез миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 30–33.
5. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки // Вопр. гин., акуш. и перинатол. – 2008. – Т.7, № 3. – С. 74–81.
6. Kinetics of cytokines and PMN-E in thoracoscopic esophagectomy / T. Fukunaga, A. Kidokoro, M. Fukunaga et al. // Surg. Endosc. – 2003. – Vol.15, №12. – P. 1484–1487.
7. Goodvin S.C. Uterine artery embolization versus myomectomy: a multicenter comparative study // Fertil. Steril. – 2006. – Vol.85. – №1. – P. 14–21.
8. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections / U. Hildebrandt, K. Kessler, T. Plusczyk et al. // Surg Endosc. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 242–246.
9. Kroenke T.J. Acrylamido polyvinyl microsphere for uterine artery embolisation: 12-month and MR imaging results // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2008. – Vol. 19. – P. 47–57.
10. Comparison of total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy Schindlbeck C. / K. Klauser, D. Dian et al // Arch Gynecol Obstet. – 2007. – № 3. – P. 17.

Рецензенты:

Зудикова С.И., д.м.н., профессор, консультант ГУЗ «Саратовский областной центр планирования семьи и репродукции», г. Саратов;

Архангельский С.М., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Перинатальный центр», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.