

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ И ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

В патогенезе миомы матки, как и любого процесса опухолевого роста, немаловажную роль играет состояние системы иммунобиологического надзора. Под наблюдением находилось 56 пациенток, которым проводилось клинично-лабораторное обследование, определение общего сывороточного интерферона, способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в и g, цитотоксическую активность натуральных киллеров. Способность лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в была снижена у 89,5% женщин, интерферон g - у 81,6% женщин. Причем у женщин с очень низкими показателями интерферона g (max 28, min 14) размеры миоматозных узлов были больше 5 см в диаметре, отмечался быстрый рост опухоли. Процент цитотоксической активности натуральных киллеров был снижен у 27% женщин, причем все они имели либо быстрорастущую миому матки (с размерами узлов более 5 см в диаметре), либо рецидив миомы матки после миомэктомии. Установлены высокие положительные корреляционные зависимости между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон g (коэффициент корреляции 0,44); между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,35); между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,32). Таким образом, рост миомы матки можно косвенно прогнозировать по показателям цитотоксической активности натуральных киллеров и по способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон g.

Миома матки на сегодняшний день является самой распространенной опухолью. Данная патология возникает у 30% женщин, из них 50-70% нуждаются в хирургическом лечении [1, 2, 3].

Лейомиома матки является гормонозависимым заболеванием, на возникновение и развитие которого влияют как внешние, так и внутренние факторы [3, 5]. Доказано, что ткань миомы содержит неполноценные морфофункциональные единицы миоциты. В миоцитах, полученных из опухоли, имеется значительно большее количество рецепторов к эстрогенам, чем в неизменном миометрии [6, 9, 10]. Обнаружены хромосомные отклонения в миоцитах из узла миомы [11, 12]. В последнее время появилось много морфологических работ, доказывающих метастазирование доброкачественной миомы [4, 7, 8, 12, 13, 14]. Можно предположить, что в патогенезе миомы матки, как и любого процесса опухолевого роста, немаловажную роль играет состояние системы иммунобиологического надзора.

Целью нашей работы явилось изучение показателей неспецифического иммунитета у больных с миомой матки.

Под наблюдением находилось 56 пациенток, обследованных НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН в 1997-1998 гг. Обследованные разделены на три группы:

1-я группа - прооперированные по поводу миомы матки в 1997-1998 гг. (24 человека);

2-я группа - имеющие миому матки не оперированные (18 человек);

3-я группа - прооперированные

по поводу миомы матки ранее 1997 г. (14 человек).

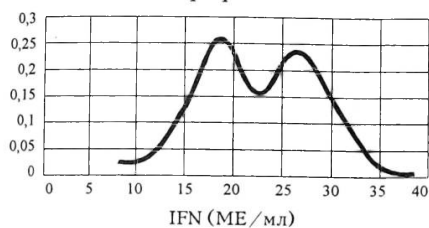
Средний возраст обследованных составил  $38,1 \pm 5,8$  лет. Отклонения менструальной функции наблюдались у 7,3% от числа обследованных. Первичным бесплодием страдали 29,1%, вторичное бесплодие было у 18,2%. Рожавшие женщины составили 46,3%, медицинские аборт в анамнезе имели 54,5%, самопроизвольные выкидыши - 18,2%, внематочные беременности - 1,8%. Из сопутствующих гинекологических заболеваний чаще всего встречался хронический аднексит. Следует подчеркнуть, что гормональные контрацептивы до возникновения миомы получали 48% пациенток 1-й группы, 27% пациенток 2-й группы и 57% - 3-й группы, либо с целью контрацепции, либо с целью регуляции менструального цикла, либо для стимуляции овуляции. Чаще всего женщины получали норколут, марвелон, нон-овлон. Экстрагенитальные заболевания встречались в 75,9% случаев, чаще всего заболевания желудочно-кишечного тракта - в 35,2% случаев. Средний возраст выявления миомы матки составил  $35,9 \pm 6,0$  лет. На графике 1 представлена интерполированная функция распределения вероятностей выявления миомы матки в зависимости от возраста.

Из графика видно, что миома матки была выявлена у 71% обследованных в возрасте 28 - 38 лет. Функция плотности распределения вероятностей выявления миомы матки имеет явно выраженный максимум в интервале от 28 до 33 лет. В этом интервале

График 1.



График 2.



заболевание было выявлено у 45,5% от общего числа обследованных.

Всем пациенткам 1-й группы была выполнена органосохраняющая операция (миомэктомия).

Всем до операции проводилось ультразвуковое обследование органов малого таза, результаты которого были очень информативны. Надо отметить, что размеры миоматозных узлов по результатам ультразвукового исследования были на 1 - 2 см. меньше, чем истинные размеры опухоли, оцененные во время операции, а количество миоматозных узлов совпало в 80,6% случаев. Неточности возникали лишь при очень маленьких размерах узлов (0,5 см в диаметре), либо при наложении одного узла на другой.

Среди пациенток 1-й группы по размерам миоматозных узлов, обнаруженных на операции, были выделены три группы:

1а - миоматозные узлы до 5 см в диаметре (8 человек), 1б - миоматозные узлы от 5 до 10 см в диаметре (12 человек), 1в - миоматозные узлы более 10 см в диаметре (4 человека).

Миома матки была обнаружена в среднем 2 года назад в 1а группе, 3 года назад в 1б группе и 4 года назад в 1в группе.

Всем женщинам, находящимся под наблюдением по поводу миомы матки, проводили определение показателей неспецифичес-

кого иммунитета, у прооперированных забор крови для исследования осуществлялся с учетом исключения операционного стресса. Оценивался общий сывороточный интерферон, способность лейкоцитов периферической крови к продукции интерферона  $\alpha/\beta$  и  $\gamma$ , цитотоксическая активность натуральных киллеров. Функциональная активность натуральных киллерных клеток оценивалась в цитотоксическом тесте (S. Manaseki, 1989), где в качестве мишеней использовали клетки человеческой эритромиелодной линии K-562, меченные  $H_3$ -уридином. Оценку интерферонового статуса проводили биологическим методом (Г.А. Кондратьева и соавт., 1988), при этом в качестве тест-культуры использовали клетки карциномы легкого человека 1-41, индикаторным вирусом являлся вирус везикулярного стоматита. В качестве индуктора продукции интерферона  $\alpha/\beta$  использовали вирус болезни Ньюкасла, для интерферона  $\gamma$  - стафилококковый энтеротоксин.

Данные показателей интерферонового статуса представлены в табл. 1.

Для всех обследованных построена интерполированная функция плотности распределения вероятностей величины показателей общего сывороточного интерферона (график 2), способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\alpha/\beta$  (график 3), интерферон  $\gamma$  (график 4).

Из табл. 1 и графиков видно, что показатели способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\alpha/\beta$  у обследованных снижены в 89,5% случаев.

График плотности распределения вероятностей для интерферона  $\alpha/\beta$  находится в пределах от 80 МЕ/мл до 170 МЕ/мл у 60,5% больных. Причем при построении такого же графика для пациенток группы 2 (неоперированных) плотность распределения вероятностей сильно сме-

щена в сторону больших значений показателя интерферона  $\alpha/\beta$ .

Показатели способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон  $\gamma$  у 81,6% обследованных оказались ниже нормы. У 6 пациенток были выявлены очень низкие показатели способности лейкоцитов периферической крови вырабатывать интерферон  $\gamma$ , средняя величина данного показателя составила  $21,86 \pm 4,16$  МЕ/мл, максимальное значение - 28, минимальное - 14.

Все они входят в группу прооперированных в 1997 - 98 гг. Продолжительность существования миомы матки у них около 1 года, у всех имеется первичное или вторичное бесплодие, почти все до возникновения миомы матки принимали гормональные контрацептивы.

У 3 из 6 на операции были обнаружены кисты яичников, у 1 - поликистоз яичников и у 2 - хронический аднексит (в 100% случаев имелись изменения в области придатков в сочетании с миомой матки). У всех размер миоматозных узлов был более 5 см в диаметре. Гистологически в 5 случаях обнаружена лейомиома матки, в 1 случае миома сложной

График 3.

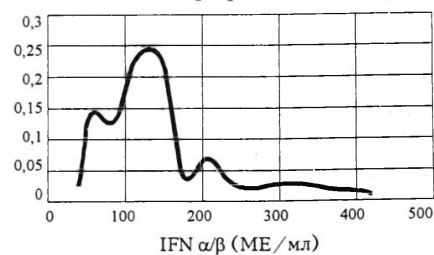


График 4.

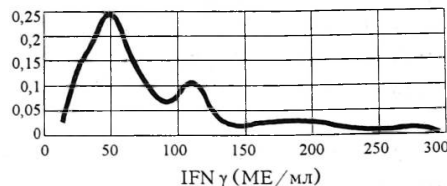


График 5.

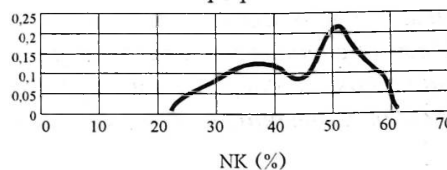


Таблица 1

	Всего	1 группа	1а группа	1б группа	1в группа	2 группа	3 группа
Количество обследованных	56	24	8	12	4	18	14
Общий сыв. интерферон (МЕ/мл) N (0-8)	22,67	21,13	20,0	22,71	19,5	23,44	23,75
Стандартное отклонение	5,69	6,33	7,0	5,85	5,0	4,56	5,02
Максимум	36	30	28	30	26	32	32
Минимум	8	8	8	14	14	16	17
интерферон а/в (МЕ/мл) N(250-520)	142,43	149,47	133,5	140,71	180,75	136,61	164,17
Стандартное отклонение	80,6	92,41	36,5	85,86	144,54	68,52	87,72
Максимум	396	396	200	324	396	286	372
Минимум	38	62	92	62	90	44	42
интерферон г (МЕ/мл) N(110-250)	69,93	63,93	47,5	64,28	79,75	84,88	67,33
Стандартное отклонение	49,75	44,03	28,25	41,49	57,81	63,53	33,08
Максимум	282	160	104	148	160	282	145
Минимум	14	14	14	34	37	24	16

Таблица 2

	Всего	1 группа	1а группа	1б группа	1в группа	2 группа	3 группа
Количество обследованных	56	24	8	12	4	18	14
% активности натуральных киллеров N(46-50)	46,02	41,71	47,0	39,0	40,5	51,14	48,91
Стандартное отклонение	10,73	10,03	8,0	7,58	12,58	6,21	10,32
Максимум	64	59	55	51	59	60	64
Минимум	23	28	31	23	31	42	27

го строения с полиморфизмом и тенденцией к инфильтрации, в 2 случаях серозные и в 1 случае - муцинозная киста. Сывороточный интерферон в среднем у этих больных был  $14 \pm 4,32$  МЕ/мл, интерферон а/в -  $64 \pm 39,18$  МЕ/мл, активность натуральных киллеров  $41 \pm 11\%$ .

Показатели функциональной активности натуральных киллерных клеток представлены в табл.2.

Из таблицы видно, что средние показатели функциональной активности натуральных киллерных клеток были ниже нормы из всех обследованных только у пациенток, подвергшихся хирургическому лечению с размерами ми-

оматозных узлов более 5 см. в диаметре. Коэффициент корреляции между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллерных клеток составил 0,35, что указывает на сильную положительную взаимосвязь этих параметров.

Плотность распределения вероятностей показателя функциональной активности натуральных киллерных клеток представлена на графике 5.

У 15 пациенток процент цитотоксической активности натуральных киллеров был ниже 46% (1-я группа - 9, 2-я группа - 3, 3-я группа - 3 человека). Сроки существования миомы 2,3 года, 7

больных имели миому матки с размерами миоматозных узлов от 5 до 10 см в диаметре и 5 - более 10 см в диаметре. У трех пациенток с пониженным содержанием натуральных киллеров из 3 группы отмечался рецидив миомы матки, после операции, выполненной до 1997 г. Бесплодие было у 7 человек из 15, у 11 имелись сопутствующие гинекологические заболевания (хронический аднексит - 4, кисты яичников - 4, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия - 1, наружный генитальный эндометриоз - 1, кольпит - 1). У 6 имелись заболевания желудочно-кишечного тракта, у 1 - фиброаденоматоз молочных желез. 11 больным из 15 выполнена

миомэктомия, 1 - надвлагалищная ампутация матки, операции на придатках в сочетании с основной операцией произведены у 8 человек. Сывороточный интерферон у этих больных (15 человек) составил 21,9±3,91 МЕ/мл, способность лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в - 126±54,1 МЕ/мл, интерферон г - 56,1±29,9 МЕ/мл, процент цитотоксической активности натуральных киллеров - 35,7±5,84%.

При корреляционном анализе выявлена сильная положительная взаимосвязь между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови к продукции интерферон г (коэффициент корреляции 0,44).

А также между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллерных клеток (коэффициент корреляции 0,32).

Таким образом, проведенное обследование 56 пациенток, имеющих или имевших миому матки показало, что у 71% женщин миома была выявлена между 28 и 38 годами (причем у 45,5% между 28 и 33 годами).

Почти половина обследованных до возникновения миомы матки принимали гормональные контрацептивы (марвелон, норколут, нон-овлон).

Наиболее частым сопутствующим гинекологическим заболеванием в группе обследованных явился хронический аднексит. Наиболее частым экстрагенитальным заболеванием была патология желудочно-кишечного тракта.

Результаты ультразвукового исследования обследованных больных были высоко информативны и полностью совпадали с данными, обнаруженными на операции в 80,6% случаев.

Способность лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон а/в была снижена у 89,5% женщин, интерферон г - у

81,6%. Причем у женщин с очень низкими показателями интерферона г (тах 28, тiп 14) размеры миоматозных узлов были больше 5 см в диаметре, отмечался быстрый рост опухоли.

Процент цитотоксической активности натуральных киллеров был снижен у 27% женщин, причем все они имели либо быстрорастущую миому матки (с размерами узлов более 5 см в диаметре), либо рецидив миомы матки после миомэктомии.

Установлены высокие положительные корреляционные зависимости между размерами миоматозного узла и показателями функциональной активности натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,35); между показателями способности лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон а/в и функциональной активностью натуральных киллеров (коэффициент корреляции 0,32); между возрастом пациенток и способностью лейкоцитов периферической крови продуцировать интерферон г (коэффициент корреляции 0,44).

Таким образом, о функциональной активности миоматозного узла в плане прогноза роста опухоли можно косвенно судить по:

1) способности лейкоцитов периферической крови синтезировать интерферон г;

2) проценту цитотоксической активности натуральных киллеров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савицкий Г. А. Миома матки: Санкт-Петербург, 1994, 216 с.

2. Сметанин В.П. Клиническое применение аналогов ЛГ-рилизинг гормона в гинекологии: Акушерство и гинекология, 1995.

3. Andersen J. Growth factors and cytokines in uterin liomyomas: Seminars in reproductive Endocrinology 14(3): 269-282, 1996, Aug.

4. Casillas J.A., Lobato J., Llamas P. Intracardiac extension of intravenous leiomyomatosis. A case report: Journal

of Cardiovascular Surgery 38(1): 83-6, 1997, Feb.

5. Chen D. Pathological analysis and etiological study on uterine leiomyoma: Chinese Journal of Obstetrics and Byology, 26(2): 89-91, 124, 1991, Mar.

6. Chrapusta S., Sisinski W., Konopca B. a. oth. Estrogen and progesterin receptor levels in uterine leiomyomata: relation to the tumour histology and phase of menstrual cycle: European Journal of Gynecological Oncology 11(5): 38-47, 1990.

7. Darai E., Majidi-Ahi A. Walker-Combrouze F. Unidue uterine metastasis restricted to a leiomioma: European Journal of Gynecological Oncology 18(2): 111-2, 1997.

8. Grove A., Jorgensen A. Intravascular leiomyomatosis of the uterus: Pathology, Research and Practice 192(9): 949-56, 1996, Sep.

9. Howe S. R., Gottardis M. M., Everitt J. J. and others. Rodent model of reproductive tract leiomyomata. Establishment and characterisation of tumor-derived cell lines. American Journal of Pathology 146(6): 1568-79, 1995, Jun.

10. Jantzke G., Muller-Ruhholtz E. Immunogistological detections of estrogen and progesterone receptors in multiplay and well differentiated leiomyomatous lung tumors in women with uterine leiomyomas (so-called begining metastasing leiomyomas). A report on 5 cases: Pathology, Research and Practice 192(3): 215-23, 1996, Mar.

11. Meloni A. M., Surti U., Contento A. M.. Uterine leiomiomas:: cytogenetic and histologic profile: Obstetrics And Gynecology, 80(2) 209-17, 1992, Aug.

12. Quge B.J. Pathology, cytogenetics and molecular biology of uterine leiomyomas and other smooth muscle lesions: Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 7(1): 35-42, 1995, Feb.

13. Ruiz-Nodar J. M., Aguilar Torres R., Nieto S. and others. Intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: Spanish. Revista Espanola de Cardiologia 50(6): 451-4, 1997, Jun.

14. Salud A., Porcel J. M., Vidal-Pla R. Pulmonary metastasing benign leiomyoma evolving to chronic respiratory failure (letter): Spanish. Medicina Clinica 109(9): 358, Sep, 20.