



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК :616.53–002.282–085.26

Абдурахманова Ситора Ибрагимовна

PhD, Ташкентский государственный
стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна

Доктор медицинских наук, профессор
Ташкентский государственный
стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

Сулаймонова Нодира Жумаевна

Кандидат медицинских наук, доцент
Ташкентский государственный
стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

Назарова Дилдора Гуломовна

Докторант Ташкентский государственный
стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан

ИЗМЕНЕНИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННОЙ ФОРМОЙ МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

For citation: Abduraxmonova Sitora Ibragimovna, Kattoxodjaeva Mahmuda Xamdammovna, Suleymanova Nodira Jumaevna, Nazarova Dildora G'ulomovna, Changes in pro- and anti-inflammatory cytokines before and after treatment in women with combined form of uterine fibrous and adenomyosis. Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2021, vol. 2, issue 3, pp. 38-41



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0990-2021-3-9>

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось изучение иммунологического цитокинового статуса у женщин с сочетанной формой миомы и аденомиоза для определения их роли в течение заболевания. Методы. Обследовано всего 165 женщин с миомой матки и/или аденомиозом и пациентки разделены на 3 группы. Методами исследования были динамическое исследование кровотока узлов путем УЗИ с доплерометрией и иммунологическое исследование крови. Результаты: определение уровня провоспалительных цитокинов у пациенток до лечения показало следующие результаты: уровень IL-1, IL-6 и TNF-α было выше во всех трех группах, чем в контрольной группе. После терапии во всех трех группах отмечалось снижение уровней IL-1, IL-6 и TNF-α, а также VEGF, что доказывало на эффективность терапии. Обсуждение: повышение уровня цитокинов в крови наиболее выражено при сочетанных формах миомы и аденомиоза по сравнению с изолированными формами миомы и аденомиоза. Это свидетельствует об участии иммунной системы в развитии и прогрессировании таких гиперпластических процессов матки, как миома и аденомиоз.

Ключевые слова: сочетанные формы миома матки и аденомиоз, провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, TNF, противовоспалительные цитокины IL-10, VEGF.

Abduraxmonova Sitora Ibragimovna

PhD, Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan

Kattakhjoeva Makhmuda Khamdamovna

Doctor of Medical science, Professor
Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan

Suleymanova Nodira Jumaevna

Candidate of medical sciences, associate professor
Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan

Nazarova Dildora G'ulomovna

D. candidate of medical sciences

CHANGES IN PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES BEFORE AND AFTER TREATMENT IN WOMEN WITH COMBINED FORM OF UTERINE FIBROUS AND ADENOMYOSIS**ABSTRACT**

The aim of the study was to study the immunological cytokine status in women with combined forms of fibroids and adenomyosis to determine their role in the course of the disease. Methods. A total of 165 women with uterine myoma and / or adenomyosis were examined and the patients were divided into 3 groups. The research methods were dynamic study of blood flow of nodes by ultrasound with Doppler and immunological blood tests. Results: determination of the level of proinflammatory cytokines in patients before treatment showed the following results: the level of IL-1, IL-6 and TNF- α was higher in all three groups than in the control group. IL-6 and TNF- α , as well as VEGF, which proved the effectiveness of therapy. Discussion: an increase in the level of cytokines in the blood is most pronounced in combined forms of fibroids and adenomyosis compared with isolated forms of fibroids and adenomyosis. This indicates the participation of the immune system in the development and progression of such hyperplastic processes of the uterus as myoma and adenomyosis.

Keywords: combined forms of uterine myoma and adenomyosis, pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF, anti-inflammatory cytokines IL-10, VEGF.

Abduraxmonova Sitora Ibragimovna

PhD, Toshkent davlat stomatologiya instituti

Toshkent, O'zbekiston

Kattakhojaeva Makhmuda Khamdamovna

Tibbiyot fanlar doktori, professori

Toshkent davlat stomatologiya instituti

Toshkent, O'zbekiston

Suleymanova Nodira Jumaevna

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent

Toshkent davlat stomatologiya instituti

Toshkent, O'zbekiston

Nazarova Dildora G'ulomovna

Doktorant Toshkent davlat stomatologiya instituti

Toshkent, O'zbekiston

BIRGALIKDA KELGAN BACHADON MIOMASI VA ADENOMIOZLI AYOLLARDA DAVOLASHDAN OLDIN VA KEYINGI YALLIG'LANISH VA YALLIG'LANISHGA QARSHI SITOKINLARNING O'ZGARISHI**ANNOTATSIYA**

Tadqiqot maqsadi: mioma va adenomiozning birlashgan shakllari bo'lgan ayollarning immunologik sitokin holatini o'rganish va ularning kasallik jarayonida rolini aniqlash edi. Usullari: bachadon miomasi va/yoki adenomiozi bo'lgan jami 165 nafar ayol tekshirilib, bemorlar 3 guruhga bo'lingan. Tadqiqot usullari: UTT va doppler yordamida tugunlarda qon oqimini dinamik o'rganish va immunologik testlar yordamida sitokinlar o'zgarishi o'rganildi. Natijalar: davolashdan oldin bemorlarda yallig'lanish IL-1, IL-6 va TNF-a va yallig'lanishga qarshi sitokinlar IL-10, VEGF darajasi yuqoriligi, davlashdan keyin esa yallig'lanish sitokinlari IL-1, IL-6 va yallig'lanishga qarshi sitokin VEGFning sezilarli kamayganligi aniqlandi, bu esa olib borilgan terapiya samaradorligi ko'rsatadi. Munozara: bachadonda birlashgan va alohida kelgan mioma va adenomiozda immunologik status o'zgarishi va davolashdan keyin ular miqdorining kamayishi, bu patologiyalar rivojlanishi asosida immunitet tizimidagi o'zgarishlar katta rol o'ynashini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Bachadon miomasi, adenomyoz, yallig'lanishli sitokinlar IL-1, IL-6, TNF, yallig'lanishga qarshi sitokinlar IL-10, VEGF.

Актуальность. В последние годы с появлением новых технологий как ультразвуковые аппараты экспертного класса, во всем мире все чаще диагностируется сочетанные формы миомы матки и аденомиоза. Миома матки и аденомиоз входят в число гиперпластических процессов и заболеваний матки [1, 2]. Каждое из этих заболеваний имеет свои патогенетические особенности, клинические проявления и характеризуется различными лабораторными показателями. Миома матки имеет клиническую симптоматику чаще при пролиферирующем типе узла. Наиболее характерными признаками ее являются нарушения менструального цикла, бесплодие и в некоторых случаях, нарушение функции соседних органов [3]. Аденомиоз матки также проявляется нарушениями менструальной и репродуктивной функции, болевым синдромом. Вместе с тем, каждая из этих патологий имеет свои лечебные подходы, включая медикаментозное лечение, позволяющее достичь положительных результатов [5,6].

Современные ультразвуковые аппараты способны не только дифференцировать миому и аденомиоз, но и определять степень активности процесса [4]. Однако за последние десятилетия отмечено повышение частоты сочетанных форм миомы и аденомиоза среди пациенток репродуктивного и климактерического возраста. Часто наличие аденомиоза на фоне миомы выявляется только после патогистологического исследования удаленной матки. Актуальность вопроса

заключается в том, что при выявлении сочетанной формы перед специалистом встает вопрос: какой диагноз является приоритетным, какими препаратами лечить пациентку, т.к. не все препараты однозначно эффективны при миоме и аденомиозе.

Исследованиями последних лет показано, что в развитии миомы и аденомиоза имеет значение состояние и функция различных систем организма, включая и иммунную систему. Участие иммунной системы хорошо изучено при эндометриозе, но исследований при сочетании его с миомой матки, проведено немного, результаты их противоречивы.

Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по улучшению диагностики сочетанных форм заболеваний, изучению роли иммунной системы в патогенезе этих заболеваний.

Целью данного исследования явилось изучение цитокинового статуса у женщин при сочетании миомы и аденомиоза для определения их роли в течение заболевания.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе ТГСИ в отделении гинекологии города Ташкента. Нами обследовано 165 женщин, у которых были выявлены миома матки и/или аденомиоз. Все обследованные были разделены на 3 группы: 1-группа – 75 женщин с сочетанной формой миомы и аденомиоза, 2-группа – 47 женщин с диффузным аденомиозом, 3-группа – 43 женщины с миомой матки. Группы исследования были сформированы по результатам УЗИ, при этом

обращали внимание на количество миоматозных узлов и степень аденомиоза. Контрольную группу составили 29 здоровых женщин. Возраст обследованных колебался от 20 до 45 лет, средний возраст составил $36,1 \pm 0,9$ лет.

Методами исследования были динамическое исследование кровотока узлов путем УЗИ с доплерометрией и иммунологическое исследование крови. Ультразвуковое исследование с доплерометрией позволило определять наличие у пациенток простого или пролиферирующего типа узла миомы и установить степень аденомиоза, а также оценить эффективность проводимого лечения путем сравнения результатов УЗИ до и после лечения. Эффективность лечения также оценена при анкетировании пациентов после лечения по исчезновению или снижению интенсивности болевого синдрома.

Иммунологическое исследование позволило нам определить особенности показателей иммунной системы, включая определение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF и противовоспалительных цитокинов IL-10 и VEGF, определить их роль в развитии сочетанных форм миомы матки, а в некоторых случаях и бесплодия у женщин репродуктивного возраста, сравнить показатели до и после лечения.

Интерлейкин – 1 (IL-1) – цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами.

Интерлейкин – 6 (IL-6) – цитокин, показатель иммунного ответа при заболеваниях, сопровождающихся воспалением, т.е. медиатор воспаления. IL-6 является цитокином, координирующим иммунный и острофазный воспалительный ответы, а также онкогенез и гемопоэз. Цитокины это специфические белки, с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий. Цитокины включают в себя некоторые белковые молекулы – интерфероны, фактор некроза опухоли (TNF), ряд интерлейкинов, колонии стимулирующих фактор (CSF) и другие.

Интерлейкин-10 противовоспалительный цитокин, является продуктом гена человека. IL-10 обладает множественными плейотропными воздействиями на иммунорегуляцию и воспаление. Он снижает экспрессию цитокинов Th1, увеличивает выживаемость В-клеток, их пролиферацию и продукцию антител.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF – Vascular endothelial growth factor) – сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе). Основные функции VEGF – создание новых кровеносных сосудов, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения (создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся). Но, повышенная активность VEGF может привести к возникновению различных болезней. Опухоли (также как и миома матки, и аденомиоз) не могут вырасти

крупнее некоторого ограниченного размера, не получив адекватного кровоснабжения; и опухоли сами способны экспрессировать VEGF для того, чтобы расти.

Фактор некроза опухоли (ФНО, фактор некроза опухоли – альфа, кахексин, кахектин, англ. tumor necrosis factor, TNF) – внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами. Влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, устойчивость к инсулину, функционирование эндотелия, стимулирует продукцию IL-1, IL-6, IL-8, интерферона-гамма, активирует лейкоциты, один из важных факторов защиты от вирусов и внутриклеточных паразитов. Избыточная продукция ФНО вызывает расстройства гемодинамики, диффузно увеличивает проницаемость капилляров, цитотоксический эффект на клетки организма.

В нашем исследовании мы провели количественный анализ провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 60 пациенток. В каждой исследуемой группе, а также в контрольной группе по 15 пациенток сдали кровь на иммунологическое исследование до лечения и после проведенного курса терапии. Лечение проводилось в зависимости от выявленной патологии: при миоме назначали улипристат-ацетат 5 мг (УПА УПА) в течение 3-х месяцев не менее 2-х курсов по 3 месяца с двух месячным перерывом, при аденомиозе – диногест 2 мг в течение 6 месяцев непрерывно. При сочетанной форме миомы и аденомиоза лечение начинали с диногеста в течение 6 месяцев непрерывно, затем назначали УПА в течение 3-х месяцев.

Результаты исследования. Ультразвуковые исследования показали, что у пациенток 1 группы с сочетанной формой аденомиоза и миомы, имеющих клиническую симптоматику (альгодисменорея, бесплодие) выявляли единичные (30 случаев) или множественные (от 2х до 5 узлов - 45 случаев) миомы.

Допплерометрия кровотока узлов позволяла определить простой или пролиферирующий миоматозный узел по степени качества его кровоснабжения. Так в 1 группе с сочетанной формой около половины пациенток (46,7%) имели несколько миоматозных узлов в сочетании с диффузным аденомиозом. Единственный миоматозный узел часто (25,3%) сочетался с диффузной формой аденомиоза, а в некоторых случаях (14,7%) – в сочетании с диффузно-очаговой формой аденомиоза. Несколько узлов пролиферирующей миомы также сочетались с диффузно-очаговой формой аденомиоза (13,3%).

Определение уровня провоспалительных цитокинов у пациенток до лечения показало следующие результаты: уровень IL-1 во всех трех группах был почти в равном количестве (табл. 1). В 1- и 3-группах уровень IL-1 в 3,4 раза, а в 2-группе IL-1 в 3,0 раза превышал показатели в контрольной группе ($P < 0,001$). Высокий уровень IL-6 чаще наблюдался у пациенток 1-группы и 3,3 раза был выше, чем в группе контроля ($P < 0,001$).

Таблица 1.

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследованных пациенток до и после лечения ($M \pm m$)

№	Группы	IL-1		IL-6		TNF-α	
		До	После	До	После	До	После
1	Сочетание миомы и аденомиоза n=15	$7,5 \pm 0,39^*$ $P < 0,001$	$3,5 \pm 0,12^a$ $P < 0,001$	$8,2 \pm 0,45^*$ $P < 0,001$	$4,6 \pm 0,24^a$ $P > 0,05$	$8,7 \pm 0,93^*$ $P < 0,001$	$10,3 \pm 1,02$ $P < 0,001$
2	Аденомиоз n=15	$6,7 \pm 0,38^*$ $P < 0,001$	$3,2 \pm 0,22^a$ $P < 0,01$	$6,0 \pm 0,79^*$ $P < 0,01$	$4,3 \pm 0,26^a$ $P < 0,01$	$12,7 \pm 1,12^*$ $P < 0,001$	$14,6 \pm 0,95$ $P < 0,01$
3	Миома матки n=15	$7,4 \pm 0,68^*$ $P < 0,001$	$3,4 \pm 0,25^*$ $P < 0,05$	$5,1 \pm 0,24$ $P < 0,01$	$3,6 \pm 0,19$ $P < 0,01$	$11,3 \pm 1,91^*$ $P < 0,001$	$12,6 \pm 1,21$ $P < 0,001$
4	Контрольная группа n=15	$2,2 \pm 0,15$		$2,5 \pm 0,21$		$1,5 \pm 0,07$	

Примечание: * - достоверно по сравнению с контрольной группой

^a - достоверно по сравнению с данными до лечения

Также по сравнению со 2- и 3-группами IL-6 превышал в 1,5 раза. Во 2-группе данный показатель превышал контрольную группу в 2,4 раза ($P < 0,01$), и в 3- группе в 2 раза ($P < 0,01$).

TNF-α в 1-группе с сочетанной патологией в 5.8 раз, а во второй группе у женщин с аденомиозом в 8.5 раза, в 3-группе в 7.5 раза превышает контрольную группу, достоверность $P < 0,001$.

После проведенной терапии во всех трех группах отмечалось снижение уровней IL-1 и IL-6. Снижение IL-1 наблюдалось во всех группах в среднем в 2 раза и средние показатели приблизились к значениям контроля. Также снижение цитокина IL-6 в 1-группе наблюдалось в 1,8 раз, а во 2- и 3-группах в 1,4 раза.

После лечения во всех группах выявлено снижение среднего значения TNF- α , являющегося провоспалительным цитокином. В 1-группе уровень цитокина теперь был повышен только в 2 раза. Во 2 и 3-группах отмечено повышение его уровня только лишь в 1,1 раз. достоверность $P < 0,001$.

Определение уровня противовоспалительных цитокинов показало, что уровень IL-10 у пациенток с сочетанной патологией был выше в 3,2 раза по сравнению с контролем (табл.2). У пациенток с изолированными патологиями показатель был в 1,9

раза выше, чем в контрольной группе. После лечения уровень IL-10 в 2 раза снизился в 1-группе. Во второй группе снижение наблюдалось в 1,6 раз и в третьей группе в 1,4 раза.

Изучение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) показало, что самые высокие показатели были у пациенток 1 и 2 групп и почти в 4 раза превышали группу контроля ($P < 0,001$). В 3-группе также был высокий показатель, но ниже, чем в 1- и 2-группе, и в 2,2 раза был выше, чем в контрольной группе ($P < 0,001$).

После проведенной терапии отмечено достоверное снижение уровня VEGF, по сравнению с показателями до лечения. В 1-группе уровень VEGF снизился в 2 раза, во 2-группе в 1,9 раз и в 3-группе в 1,8 раз.

Таблица 2.

Уровень противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток до и после лечения ($M \pm m$)

№	Группы	IL-10		VEGF	
		До	После	До	После
1	Сочетание миомы и аденомиоза n=15	10,6 $\pm$ 0,67*	5,0 $\pm$ 0,3 ^a	1282,6 $\pm$ 119,8* $P < 0,001$	628,7 $\pm$ 27,4 ^a $P < 0,05$
2	Аденомиоз n=15	6,2 $\pm$ 0,24*	3,8 $\pm$ 0,21 ^a	1243,5 $\pm$ 127,4* $P < 0,001$	653,2 $\pm$ 30,36 ^a $P < 0,01$
3	Миома матки n=15	6,3 $\pm$ 0,74* $P < 0,001$	4,4 $\pm$ 0,37 ^a $P < 0,05$	725,4 $\pm$ 35,2* $P < 0,001$	410,2 $\pm$ 20,2 ^a $P < 0,05$
4	Контрольная группа n=15	3,3 $\pm$ 0,14		325,0 $\pm$ 22,0	

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с контрольной группой

^a - различия достоверны по сравнению с данными до лечения

Обсуждение. Таким образом, наличие у обследованных пациенток таких заболеваний как миома, аденомиоз или их сочетанные формы способствуют развитию дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов. Повышение их уровня в крови наиболее выражено при сочетанных формах миомы и аденомиоза по сравнению с изолированными формами миомы и аденомиоза. Это свидетельствует об участии иммунной системы в развитии и прогрессировании таких гиперпластических процессов матки, как миома и аденомиоз.

Выбор приоритетности назначения препаратов зависел от активности миоматозных узлов. При пролиферирующих миомах сначала назначали препарат УПА, затем диногест, а при простых миомах – наоборот. Проведение лечения этих заболеваний способствовало восстановлению показателей уровня про- и

противовоспалительных цитокинов, которые приближались к показателям контрольной группы.

Одновременное проведение УЗИ с доплерометрией после проведенного лечения показало, что отмечалась стабилизация роста узлов в диаметре 5 и > см и уменьшение размеров мелких узлов. Качество кровотока в узлах миомы и при очаговом аденомиозе ухудшалось, что характеризовалось снижением уровня VEGF в сыворотке крови больных, т.е. указывало на положительную динамику.

Выводы. Сочетанные формы миомы и аденомиоза у женщин репродуктивного возраста характеризуются более выраженным дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов. После проведенного лечения отмечается достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов, что подтверждает роль иммунитета в развитии миомы и аденомиоза.

Список литературы

1. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. / Oman med J. 2011. May; 26(3): P.178-81.doi: 10.5001/omj.2011.43
2. Brosens, G. Benagiano. Endometriosis, a modern syndrome. / Indian J Med Res, 2011 Jun; 133, P.581-93
3. Choi YS, Cho S, Lim KJ, Jeon YE et al. Effects of +LNG-IUS on nerve growth factor and its receptors expression in patients with adenomyosis / Growth Factors, 2010 Dec; 28(6) P 452-60 doi:10.3109/08977194.2010.511619.Epub 2010 Sep 21.
4. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A. et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma / Hum.Reprod., 2010 Nov; 25 (11). P2878-90, doi: 10.1093 Epub.2010. Sep 9.
5. Meritxell Gracia, Marta Alcala, Janisse Fereri et al. Ulipristal acetate improves clinical symptoms in women with adenomyosis and uteris myomas/ J. of Minimally invasive gynecology. Vol.25, Issue 7, Nov-Dec 2018. P.1274-80.
6. Philippe R. Koninckx, Anastasia Ussia, Leyla Adamyan et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory /J. Fertility and Sterility. Vol.111, Issue 2, Febr.2019, P.327-40.