

УДК 616-008.36;616 - 056.52

© П. В. Яворський, 2012.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ РОЗВИТКУ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

П. В. Яворський*Кафедра акушерства та гінекології №1 (зав. – професор О. В. Булаєнко), Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця.*

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE TO DEVELOPMENT OF LEIOMYOMA OF UTERUS ON THE BACKGROUND OF OBESITY

P. V. Iavorskyi

SUMMARY

Change of levels of proinflammatory cytokines, increase of indexes of lipid exchange testify to affection of homeostasis with development of immune and hormonal dysfunction for women with leiomyoma of uterus on a background of obesity.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ РАЗВИТИИ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

П. В. Яворский

РЕЗЮМЕ

Изменение уровней провоспалительных цитокинов, рост показателей липидного обмена свидетельствуют о нарушении гомеостаза с развитием иммунной и гормональной дисфункции у женщин с лейомиомой матки на фоне ожирения.

Ключові слова: лейоміома матки, ожиріння, цитокіни.

В останні роки великий науковий і практичний інтерес викликають питання діагностики складного поєднання порушень вуглеводного, ліпідного і інших видів метаболізму і обговорення їх ролі в патогенезі найбільш поширених і важливих хронічних захворювань людини.

При ожирінні знижується абсолютна кількість Т-лімфоцитів і їх функціональна активність, при приєднанні проявів метаболічного синдрому (МС) спостерігається стимуляція гуморального імунітету, дизімуноглобулінемія [1, 2].

Жирова тканина секретує численні адипоцитокіни, які опосередковують комплексні фізіологічні процеси, діючи як інтегратори автокринних, паракринних та ендокринних сигналів між клітинами різних тканин. Ожиріння часто супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокинів і розглядається як хронічний запальний процес. Прозапальні цитокіни можуть опосередковувати зв'язок між запальним процесом із низькою активністю з метаболічними порушеннями ендотелію судин та викликати його дисфункцію [5]. Згідно сучасних уявлень, одним з фундаментальних імунопатологічних механізмів є дисбаланс між активністю різних субпопуляцій Т-хелперів (CD4+), які визначають як Th1 (клітинної) та Th2 (гуморальної) відповіді клітин і продукують різні цитокіни [3, 6, 7].

Метою роботи являлося комплексне вивчення стану імунологічного статусу жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджувана когорта жінок знаходилася в межах від 26 до 59 років. Середній вік склав $47,04 \pm 1,29$ років і $48,10 \pm 0,80$ в групі жінок з ожирінням, які склали першу групу, та $49,80 \pm 3,20$ – у жінок з метаболічним синдромом – друга група, в контрольній групі – $45,60 \pm 0,50$. Міру накопичення жирової маси тіла розраховували по індексу Кетле. Як маркер хронічного підгострого системного запалення, характерного для абдомінального ожиріння (АО) і МС, нами було досліджено рівень С-реактивного білка (СРБ-hs) сироватки крові за допомогою турбідиметричного аналізу аглютинації латексних частин на аналізаторі «Humalyzer 3000» («Human»). Імунологічний профіль оцінювався за показниками неспецифічної реактивності організму, т.б. по рівню імуноглобулінів основних класів А, М, G в сироватці та рівню про- і протизапальних цитокинів – твердофазним імуноферментним аналізом на апараті «Multiscan» («ThermoLabSystems»). Аналіз матеріалів дослідження проводився за допомогою програми Statistica 6.0 для MS Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження підтвердили достовірне підвищення рівня ІЛ-6 у пацієток з лейоміомою матки при порівнянні з групою контролю. Причому, виявлені достовірно підвищені рівні ІЛ-6 та TNF- α у пацієток з тривалістю

перебігу захворювання більше 5 років в порівнянні з пацієнтками з перебігом лейоміоми матки менше 5 років ($p < 0,05$).

Очевидно, що імунна клітинна відповідь Th1-типу в процесі росту лейоміоми матки має стримуючу роль. Крім того, проліферативний процес, що тривало існує в міометрії, також викликає активацію імунної системи переважно по клітинному шляху (Th1 шляху), на що указує збільшення змісту IL-6 та TNF- α .

Рівень IL-6 у пацієток з MC склав $152,45 \pm 61,39$ пг/мл, з АО – $117,26 \pm 30,49$ пг/мл і в групі порівняння – $49,77 \pm 15,63$ пг/мл.

Рівень TNF- α підвищувався із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ), максимальні цифри отримані у жінок з ожирінням II-III ступеня. Виявлено взаємозв'язок концентрації TNF- α з ІМТ ($r = 0,85$; $p < 0,001$) і ОТ ($r = 0,83$; $p < 0,001$).

Середній зміст TNF- α в сироватці крові пацієток з MC був достовірно вище, ніж у жінок з простою лейоміомою ($6,78 \pm 3,52$ пг/мл і $1,78 \pm 1,47$ пг/мл; $p < 0,01$).

Таким чином, у жінок з лейоміомою матки на фоні MC і ожиріння встановлені достовірно високі значення прозапального цитокіна IL-6 ($p < 0,001$). Важливо, що у жінок з лейоміомою матки на фоні MC виявлено підвищення змісту TNF- α в 3,8 рази ($p < 0,01$) і зниження змісту протизапального цитокіна IL-6 в 1,6 рази ($p < 0,05$).

У пацієток з ожирінням та метаболічним синдромом спостерігалися вищі концентрації TNF- α ($p = 0,03$), що може свідчити про високу секреторну активність жирової тканини у цих пацієток, так як TNF- α є селективним медіатором апоптозу в пухлинних клітинах. Запрограмована загибель клітини може бути ще одним механізмом, за допомогою якого TNF- α регулює клітинний склад жирової тканини шляхом реалізації свого ефекту переважно в локальних місцях синтезу: знижує чутливість жирової тканини до інсуліну, стимулює ліпогенез і ріст адипоцитів. Деякі автори вважають, що в процесі швидкого росту жирової тканини адипоцити перебувають в гіпоксії, що призводить до вироблення запальних цитокінів, які збільшують кровоток, а деякі з них (лептін і ендотеліальний фактор росту) можуть безпосередньо стимулювати ангиогенез.

Таким чином, у пацієток з ожирінням та MC

TNF- α може зменшувати масу жирової тканини за допомогою зниження не лише об'єму жирової клітини, але і числа адипоцитів.

Опосередковано TNF- α може викликати і системні ефекти шляхом активації синтезу жирних кислот і підвищення їх концентрації в крові, а також за рахунок пригнічення секреції адипонектина.

Таким чином, зміна рівнів прозапальних цитокінів, зростання показників ліпідного обміну свідчать про порушення гомеостазу з розвитком імунної та гормональної дисфункції. В жінок з ожирінням відмічається сильна пряма лінійна кореляція між масою тіла та рівнем цитокінів.

В останній час вже доведено, що статеві гормони впливають на здатність зрілих ефекторних клітин до реалізації імунної відповіді [6, 7, 8]. Вплив статевих стероїдних гормонів на імунну систему забезпечується рецепторноопосередкованим шляхом. Наявність рецепторів до естрогенів та прогестерону пояснює можливість регуляції функцій імунної системи як непрямим шляхом – через зменшення продукції гормонів тимусу та вплив на рівень цитокінів, так і прямим шляхом – через лімфоцитарні стероїдні рецептори, змінюючи функціональну активність T- та B-лімфоцитів [6, 7, 8].

Вплив статевих гормонів на макрофаги та антигенпрезентуючі клітини вважається незначним, але відмічалось підвищення фагоцитарної активності фагоцитів, тобто макрофаги можна розглядати як об'єкт прямої та непрямой дії статевих гормонів. Крім того, естрогени можуть змінювати і функцію природних кілерів, оскільки на них теж виявлені рецептори до цих гормонів [4].

Вивчаючи імунологічний профіль, який оцінювався за показниками неспецифічної реактивності організму, тобто по рівню імуноглобулінів основних класів A, M, G, в сироватці крові у жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння наявним стає вираження дисімуноглобулінемії (табл. 1).

При аналізі показників гуморального імунітету виявлено достовірно збільшення концентрації IgM ($p < 0,01$) за наявності надлишку маси тіла, при ожирінні I ступеня підвищена концентрація IgA ($p < 0,01$), IgM ($p < 0,01$) і IgG ($p < 0,001$). При прогресуванні ожиріння до II-III ступеня знижується рівень IgA ($p < 0,05$) і IgG ($p < 0,05$) щодо контролю.

Таблиця 1

Імунологічні показники у жінок з лейоміомою матки на тлі ожиріння та метаболічним синдромом

Показники	Контроль ($M \pm m$)	Метаболічний синдром ($M \pm m$)	Ожиріння ($M \pm m$)	p
IgG, г/л	$13,62 \pm 0,42$	$11,99 \pm 0,51$	$12,98 \pm 0,32$	$< 0,05$
IgM, г/л	$1,68 \pm 0,11$	$2,49 \pm 0,11$	$2,06 \pm 0,10$	$< 0,05$
IgA, г/л	$2,48 \pm 0,10$	$3,95 \pm 0,11$	$2,91 \pm 0,11$	$< 0,05$

В той же час, у пацієнток з МС концентрація IgA і IgM відрізнялася статистично значимим підвищенням відносно жінок з контрольної групи ($p < 0,05$). Очевидно, що середні значення імуноглобулінів не перевищували нормативні величини, попри те, що діапазон їх значень статистично достовірно відрізнявся. У пацієнток з МС виявлений взаємозв'язок рівня IL-10 і концентрації IgA ($r = +0,34$; $p < 0,05$), IL-10 і IgM

($r = +0,34$; $p < 0,05$), IL-10 і IgG ($r = +0,37$; $p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що на ранніх етапах формування системного запалення і гормонального дисбалансу відбувається активація гуморальної ланки імунітету з підвищенням концентрації імуноглобулінів, проте при прогресуванні ожиріння до II-III ступеня спостерігається зниження рівня даних показників (табл. 2).

Таблиця 2

Показники імуноглобулінів крові у жінок з лейоміомою матки в залежності від ІМТ (ступеню ожиріння)

Показники	ІМТ 18-25 кг/м ²	ІМТ 25-29 кг/м ²	ІМТ 30-35 кг/м ²	ІМТ 35-40 кг/м ²
IgG, г/л	9,5±0,3	9,9±0,2	13,8±0,3	8,2±0,3
IgM, г/л	1,3±0,1	2,3±0,2	2,6±0,2	1,2±0,2
IgA, г/л	1,6±0,1	1,7±0,1	1,9±0,2	1,1±0,1

ВИСНОВКИ

Отже, в результаті проведеного дослідження у пацієнток з надлишковою масою тіла і ожирінням, виявлено несприятливий фон, який можна охарактеризувати своєрідною активацією ряду чинників імунокомплексного запалення, що підтверджує підвищений рівень лейкоцитів периферичної крові, збільшення концентрації СРБ-hs, інтерлейкінів та імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG), а виявлені кореляційні зв'язки відображують стадію адаптації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аметов А. С. Ожирение – эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 5–7.
2. Бессенсен Д. Г. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Д. Г. Бессенсен, Р. Кушнер. – М. : БИНОМ, 2004. – 266 с.
3. Бутрова С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.

4. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 42–54.

5. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В. Д. Забелина, В. М. Земсков, А. М. Мкртумян [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 5. – С. 21–24.

6. Effects of TNF- α on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue and isolated fat-cell preparations / M. H. Porter, A. Cutchins, J. B. Fine [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 2002. – Vol. 139. – P. 140–146.

7. Stallone D. D. The influence of obesity and its treatment on the immune system / D. D. Stallone // Nutr. Rev. – 1994. – Vol. 52. – P. 37–50.

8. Tchoukalova Y. D. Measuring committed preadipocytes in human adipose tissue from severely obese patients by using adipocyte fatty acid binding protein / Y. D. Tchoukalova, M. G. Sarr, M. D. Jensen // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 1132–1140.