

©М. В. Самойлова

## ІМУНОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

ІМУНОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ. В даному дослідженні представлені результати аналізу змін фенотипичного профілю лімфоцитів периферичної крові відповідно до стадій розвитку ендометріозу яєчників. Імунологічне дослідження включало визначення відносної кількості основних популяцій імунних клітин в периферичній крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25), використовуючи метод проточної цитофлюориметрії FACScan (Becton Dickinson, USA). Встановлено, що ендометріоз яєчників супроводжується суттєвими змінами імунологічного профілю в залежності від стадії процесу та клінічних проявів.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ. В данном исследовании проведен анализ изменения фенотипического профиля лимфоцитов периферической крови соответственно стадиям развития эндометриоза яичников. Иммунологическое исследование включало определение абсолютного и относительного количества основных популяций иммунных клеток в периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25), используя метод проточной цитофлюориметрии на аппарате FACScan (Becton Dickinson, USA). Установлено, что эндометриоз яичников сопровождается существенными изменениями иммунологического профиля в зависимости от стадии процесса и клинических проявлений.

IMMUNOLOGICAL PROFILE IN WOMEN WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS Changes in phenotypical peripheral lymphocyte profile according to ovarian endometriosis stages were analyzed in this study. Immune study included absolute and relative count of the main subsets of peripheral immune cells (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25) using flow cytometry analysis on FACScan (Becton Dickinson, USA). It was established that ovarian endometriosis is associated with significant changes in immunological profile depending on the process stage and clinical manifestations.

**Ключові слова:** ендометріоз яєчників, імунологічний профіль.

**Ключевые слова:** эндометриоз яичников, иммунологический профиль

**Key words:** ovarian endometriosis, immunological profile

**ВСТУП.** Українська медична спільнота на початку третього тисячоліття з великою відповідальністю відноситься до стану репродуктивного здоров'я та генофонду нації в цілому. Соціально – економічні стреси, екологічні негарзди призводять до значного збільшення нейро-ендокринно-імунних порушень. Останні є причиною збільшення захворюваності серед жінок та чоловіків, зниження їх репродуктивного потенціалу, що призводить до росту частоти неплідності, ускладненого перебігу вагітності і захворюваності новонароджених. На сьогодні одною з самих частих патологій у жінок репродуктивного віку вважається ендометріоз [1,3,4].

Ендометріоз – патологічний процес, дисгормональний, імунозалежний та генетично обумовлений, під час якого за межами порожнини матки відбувається доброякісне розростання тканини, морфологічно та функціонально подібної до ендометрію [1,3,4].

Висока частота розповсюдження серед жінок фертильного віку, значний вплив на репродуктивну функцію та якість життя хворих зумовлюють актуальність вивчення зовнішнього генітального ендометріозу, до форм якого відноситься ендометріоз яєчників [3]. За даними літератури, частота захворювання ендометріозом у жінок фертильного віку коливається в межах від 1 до 50 % [1,4]. В цілому вважається, що серед загальної популяції на ендометріоз хворіють приблизно 7-12% жінок репродуктивного віку. [1,3,4,6].

Показником негативного впливу ендометріозу на стан репродуктивного здоров'я є коефіцієнт фертильності, що у здорових жінок дорівнює 0,15 – 0,20, а у хворих на ендометріоз лише 0,02 – 0,10 [3]. При цьо-

му ендометріоз діагностують у 40-90% жінок з безпліддям, однак прямі докази факту, що ендометріоз є безпосередньою причиною порушення фертильності, не отримані. Серед жінок, що страждають синдромом хронічних тазових болей, ендометріоз виявляється в 38,8% випадків.

Ураження яєчників ендометріозом може відбуватись внаслідок його поширення гематогенним і лімфогенним шляхом. Можливий також імплантаційний і ембріональний генез захворювання [3]. Найбільш часто ендометріоз яєчників локалізується у корковому шарі яєчників, поширений ендометріоз -вважає і мозковий шар. Гістологічно виділяють декілька різновидів ендометріозу яєчників: залозистий, кістозний (макро-та мікрокістозний), залозисто-кістозний та стромальний. Залозисто-кістозному ендометріозу притаманна найбільша здатність до проліферативного росту та малігнізації.

Сучасними науковими дослідженнями доведено, що ендометріоз гормонозалежне захворювання, яке розвивається на фоні порушеного імунного гомеостазу [1,2,8,9].

Суперечливі питання патогенезу генітального ендометріозу призводять до існування різних характеристик порушень імунного гомеостазу за наявності ендометріозу. В цілому, більшість дослідників вважають, що зміни імунних реакцій визначаються пригніченням Т-клітинного імунітету та активації поліклональних В-клітин, ініціюючих каскад реакцій, в які залучені хемокіни, цитокіни та фактори росту. Загальна схема розвитку цих реакцій полягає у дефіциті клітинної відповіді, яка допускає проліферацію ектопічної ендометріальної тканини [10, 11].

Ендометріоз яєчників часто супроводжується безпліддям, патогенез якого остаточно не з'ясован. Серед можливих причин може мати місце ендокринна дисфункція, імунні зсуви, порушення анатомії органів малого тазу на пізніх стадіях захворювання [ ]. Поглиблене вивчення імунологічного стану у жінок з ендометріозом яєчників та його оцінка в залежності від форми ураження яєчників сприятиме розкриттю механізмів, які обумовлюють розвиток данної патології за певною формою та визначити оптимальну лікувальну тактику.

Мета дослідження. Визначити особливості імунологічного профілю у жінок з різними формами ендометріозу яєчників

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено обстеження 62 жінок репродуктивного віку з ендометріозом яєчників. Всі пацієнтки були розподілені на групи в залежності від стадії поширеності ендометріозу відповідно до класифікації ендометріодних кіст яєчників [ 1]: – стадія I- дрібні крапкоподібні ендометріодні утворення на поверхні яєчників, очеревині позаду маткового простору без утворення кістозних порожнин;

стадія II- ендометріодна кіста одного яєчника розміром 5-6 см з дрібними ендометріодними включеннями на очеревині малого тазу. Незначний злуковий процес в ділянці додатків матки без яєчника;

стадія III - ендометріодні кісти обох яєчників (різної величини: діаметр кісти одного яєчника більше 5-6 см і невелика ендометріома іншого). Ендометріодні гетеротопії невеликих розмірів на серозному покритті матки, маткових труб та на парієтальній очеревині. Значний злуковий процес в ділянці додатків матки з частковим залученням кишечника;

стадія IV- двусторонні ендометріодні кісти великих розмірів ( більше 6 см) з переходом патологічного процесу на суміжні органи: сечовий міхур, пряму та сигмоподібну кишку. Поширений злуковий процес.

1 група-32(51,6%) пацієнтки мали I або II стадію патологічного процесу; 2 група-30 (48,4%) пацієнток з III або IV стадією захворювання. Контрольну групу становили 30 здорових жінок репродуктивного віку.

Діагноз захворювання верифікований на основі ендоскопічних даних та результатів гістологічного дослідження операційного матеріалу. Всім жінкам було проведено загальне клініко – лабораторне об-

стеження; трансвагінальне ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили на ультразвуковому апараті «ALOKA-SSD -1700» (Японія) з використанням вагінального датчика з частотою 7,5 МГц. Лапароскопію проводили за загальноприйнятою методикою.

Для характеристики імунологічного профілю визначали абсолютну та відносну кількість основних популяцій імунних клітин в периферичній крові (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25) методом двокольорової проточної цитофлюориметрії на апараті FACScan (Becton Dickinson, USA).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики на основі пакета стандартних статистичних програм Microsoft Excel 2007 та Statistica.

Серед пацієнток 1 групи 11(34,4 %) мали першу стадію захворювання, 21(65,6%)- другу. Оперативне втручання у жінок 1 групи мало діагностичний характер через клінічні прояви: непліддя, порушення менструальної функції, в одному випадку – знахідка при хірургічному лікуванні гострого апендициту. В 2 групі пацієнток основним показанням до хірургічного лікування була наявність кіст яєчників. В анамнезі ці жінки мали скарги на порушення характеру менструального циклу, больовий синдром, погіршення загального самопочуття.

Серед пацієнток 2 групи хірургічне лікування проведено через наявність новоутворень яєчників. При оперативному втручанні встановлено враження обох яєчників, злуковий процес в ділянці додатків матки. Четверту стадію захворювання встановлено у 5(16,6%) жінок 2 групи. При хірургічному втручанні підтверджено наявність двусторонніх ендометріодних кіст розміром 6-9 см, наявність ендометріодних вогнищ на сечовому міхурі, прямій та сигмоподібній кишці. Операційний матеріал підданий гістологічному дослідженню.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Проведений аналіз фенотипу периферійних лімфоцитів відповідно ступеню розповсюдженості зовнішнього генітального ендометріозу показав, що у жінок з I-II ст. ендометріозу яєчників (табл. 1) відмічено статистично достовірне зниження CD8+ та CD3+CD56+клітин у порівнянні з контролем (p>0,05). У жінок з III – IV стадіями розповсюдження ендометр-

Таблиця 1. Фенотипічний профіль лімфоцитів периферичної крові жінок з різними стадіями ендометріозу яєчників (M±m)

Показник, %	Контрольна група (n=30)	1 група (n=32)	2 група (n=30)
CD3+	70,48±0,57	69,72±0,64	62,72±0,36 <sup>*,***</sup>
CD4+	40,24±0,30	43,28±0,75	35,48±0,28 <sup>*,***</sup>
CD8+	21,87±0,59	19,87±0,62 <sup>*</sup>	22,91±0,53 <sup>***</sup>
CD16+	14,71±0,72	16,48±0,83	26,34±0,52 <sup>*,***</sup>
CD56+	7,58±0,74	7,94±0,54	6,23±0,67 <sup>***</sup>
CD3+CD56+	3,78±0,24	5,11±0,58 <sup>*</sup>	4,28±0,38
CD20+	8,38±0,62	9,52±0,44	7,25±0,34 <sup>***</sup>

Примітка: вказана достовірні різниця (p<0,05) між величинами показників <sup>\*</sup> – 1 групи та контролем; <sup>\*\*</sup> 2 групи та контролем; <sup>\*\*\*</sup> групами 1-2.

іоїдної хвороби істотно знижувалась кількість CD3+; CD4+ лімфоцитів та різко зростала концентрація CD16+ клітин у порівнянні з величинами аналогічних показників у здорових жінок.

Рівні CD8+; CD20+; CD56+ лімфоцитів не мали вірогідної різниці з контролем ( $p > 0,05$ ). Порівняльний аналіз величин вивчаємих показників в 1 та 2 групах показав, що за винятком лімфоцитів з фенотипом CD3+CD56+ рівні всіх показників вірогідно відрізнялись між собою. У жінок 2 групи на відміну від 1 групи відмічалось зниження відносної кількості

клітин з фенотипом CD3+, CD4+, CD56+, CD20+ на тлі підвищення CD8+ та CD16+

Отже, зміна імунологічного профілю у жінок з ендометріозом була пов'язана із стадією патологічного процесу

Оцінка стану гуморальної ланки імунітету у жінок з ендометріозом яєчників (табл.2) показала, що у жінок 1 групи мав місце високий ( $8,65 \pm 1,12$ ) вміст у периферійній крові CD20+ лімфоцитів, експресуючих на своїй поверхні HLA – DR молекули у порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Фенотипічний профіль В-лімфоцитів периферичної крові жінок з зовнішнім генітальним ендометріозом відповідно стадіям захворювання

Показник, %	Контрольна група (n=30)	1 група (n=32)	2 група (n=30)
CD20+CD5+	1,84±0,25	3,04±0,58*	3,24±0,24**
CD20+CD25+	0,70±0,14	0,72±0,08	0,75±0,18
CD20+HLA-Dh+	5,72±0,58	8,65±0,82*	4,22±0,34** ,***
CD3+CD154+	2,23±0,52	4,20±0,65*	5,27±0,64**

Примітка: вказана вірогідна різниця ( $p < 0,005$ ) між - 1 групою і контролем; \*\* - 2 групою і контролем; \*\*\* групами 1-2.

У периферійній крові жінок з III – IV стадіями зовнішнього генітального ендометріозу встановлено статистично достовірне підвищення рівня Т – лімфоцитів, експресуючих на своїй поверхні молекули CD154 ( $p < 0,05$ ).

Для I – II стадій ЗГЕ притаманні вищі, ніж у здорових жінок рівні активованих Т – лімфоцитів, природних кілерів (ПК) та В – лімфоцитів.

Заслугове на увагу факт, що такі клінічні прояви захворювання як хронічний тазовий біль, диспареунія та дизурія були більш притаманні жінкам з I – II стадіями розповсюдження ендометріозної хвороби (63,3%) і залежали від характеру та локалізації ендометріозних гетеротопій. Для III – IV стадій розвитку захворювання виявлено нижчі, ніж в контрольній групі, значення в периферійній крові основних популяцій Т – клітин, активованих лімфоцитів при статистично достовірному збільшенні природних кілерів. Заслугове на увагу, що збільшення кількості В – лімфоцитів при III – IV стадіях розвитку зовнішнього генітального ендометріозу спостерігалось у жінок, що страждали на неплідність (46,6%). За нашими спостереженнями,

неплідність, як первинна, так і вторинна, частіше зустрічалась у жінок з III-IV стадіями розповсюдження ендометріозної хвороби (63,0% та 55,6% відповідно).

#### ВИСНОВКИ.

1. Ендометріоз яєчників супроводжується суттєвими змінами імунологічного профілю в залежності від стадії процесу.

2. При розробці та удосконаленні лікувальної тактики щодо зовнішнього генітального ендометріозу та клінічних його проявів необхідно враховувати стадійність процесу та притаманні їй зміни диференціювання імунної відповіді.

#### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Поглиблене вивчення імунологічних характеристик відповідно до стадій ендометріозу яєчників передбачає визначення механізмів, що обумовлюють формування певних форм захворювання. Подальше дослідження імунологічної відповіді в співставленні з клінічними проявами даної патології сприятимуть розробці діагностичних та прогностичних критеріїв поширеності ендометріозу і вибору оптимальної лікувальної тактики .

#### ЛІТЕРАТУРА

- Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника. Диагностика, лечение. М., 2001.
- Анциферова Ю. С. Роль иммунных факторов в формировании эндометриозных гетеротопий различной локализации у женщин с генитальным эндометриозом / Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова, Б.И. Брагин // Медицинская иммунология. - 2002. - Т. 4, № 2. - С, 271.
- Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. - СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. - 452 с.
- Каминский В.В., Борис Е.Н., Суханова А.А., Коноп-

ляню В.В. Эндометриозная болезнь: как избежать гипердиагностики и ятрогении? // Doctor. - 2006., - №5(35). - С. 2-7.

5. Bedaiwy M.A. Laboratory testing for endometriosis / M.A. Bedaiwy, T. Falcone // Clin. Chim. Acta. - 2004. -Vol. 340, № 1-2. - P. 41-56.

6. Berkkanoglu M. Immunology and endometriosis / M. Berkkanoglu, A. Arici // Am. J. Reprod. Immunol. - 2003. - Vol. 50, №1. - P. 48 - 59.

7. Gazavani R. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis / R. Gazavani, A. Templeton // Reprod. - 2002. -№ 123.-P.217-226.

Отримано 07.11.11