

©О. М. Степановічус

Одеський національний медичний університет

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АНТИГЕНПРЕЗЕНТУЮЧИХ КЛІТИН ПРИ ЗОВНІШНЬОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АНТИГЕНПРЕЗЕНТУЮЧИХ КЛІТИН ПРИ ЗОВНІШНЬОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ. У статті наведені результати спостереження 120 безплідних хворих з зовнішнім генітальним ендометріозом. Вік обстежених хворих був від 21 до 35 років. Серед клінічних проявів захворювання найбільш часто зустрічалися хронічні тазові болі у 83 (69,2 %) пацієнток, альгодисменорея - у 59 (49,2 %), диспареунія - у 46 (38,3 %). При діагностичній лапароскопії ендометріоз I та II стадій зустрічався частіше - у 37 (30,8 %) і 41 (34,2 %) випадків відповідно. У черевній порожнині у більшості хворих (61 %) був виявлений злукочий процес різного ступеня тяжкості. При імуногістохімічному дослідженні було виявлено зниження активності зрілих дендритних клітин (до  $5,2 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> CD23 у функціональному шарі ендометрія і до  $6,0 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> у базальному шарі), а також підвищення активності незрілих дендритних клітин у базальному шарі ендометрія (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>). Все вищезазначене свідчить про функціональну супресію місцевого імунітету і може бути чинником, що знижує репродуктивну функцію, що, у свою чергу, вимагає проведення імунокорекції.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ. В статье приведены результаты наблюдения 120 бесплодных больных с наружным генитальным эндометриозом. Возраст обследованных больных был от 21 до 35 лет. Среди клинических проявлений заболевания наиболее часто встречались хронические тазовые боли у 83 (69,2 %) пациенток, альгодисменорея - у 59 (49,2 %), диспареуния - у 46 (38,3 %). При диагностической лапароскопии эндометриоз I и II стадии встречался чаще - в 37 (30,8 %) и 41 (34,2 %) случаев соответственно. В брюшной полости у большинства больных (61 %) был выявлен спаечный процесс различной степени тяжести. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено снижение активности зрелых дендритных клеток (до  $5,2 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> CD23 в функциональном слое эндометрия и до  $6,0 \pm 0,5$  кл./мм<sup>2</sup> в базальном слое), а также повышение активности незрелых дендритных клеток в базальном слое эндометрия (CD1a до  $34,2 \pm 1,2$  кл./мм<sup>2</sup>). Все вышперечисленное свидетельствует о функциональной супрессии местного иммунитета и может являться фактором, снижающим репродуктивную функцию, что, в свою очередь, требует проведения иммунокоррекции.

DYNAMIC CONDITION OF ANTIGEN-PRESENTING CELLS IN EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS. The results of observations of 120 infertile patients with external endometriosis are presented in the article. Age of the examined patients was from 21 to 35 years. The most frequent among the clinical manifestations of the disease were: chronic pelvic pain in 83 (69.2 %) patients, algodysmenorrhea in 59 (49.2 %), dyspareunia in 46 (38.3 %). Endometriosis of the first and second stage was more frequent - 37 (30.8 %) and 41 (34.2 %) cases accordingly in diagnostic laparoscopy. Adhesions of varying severity were identified in the abdominal cavity in the majority of the patients (61 %). Decreased activity of nature dendritic cells (to  $5.2 \pm 0.5$  kl./mm<sup>2</sup> CD23) in the functional layer of the endometrium and ( $6.0 \pm 0.5$  kl./mm<sup>2</sup> CD23) in the basal layer and increasing of the activity of immature dendritic cells in the basal layer of the endometrium (CD1a kl./mm<sup>2</sup> 21.2 to 34.2) were found during immunogostochemical study. The foregoing demonstrates a functional suppression of local immunity and may be a factor that reduces the reproductive function which in turn requires an immunomodulation.

**Ключові слова:** жіноче безпліддя, ендометріоз, ендохірургія, імунокорекція.

**Ключевые слова:** женское бесплодие, эндометриоз, эндохирургия, иммунокоррекция.

**Key words:** women's infertility, endometriosis, endosurgery, immunotherapy.

**ВСТУП.** Проблема оптимізації діагностики та лікування зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) залишається однією з найбільш актуальних для сучасної медичної науки та практики. Причин цьому декілька. Перш за все, ендометріоз є одним з найбільш частих захворювань жіночого генітального тракту в розвинутих країнах, причому останніми роками відзначається чітка тенденція до його зростання [1-3]. За даними літератури, це мультифакторіальне захворювання, зустрічається майже в 10 % жінок білої раси [1], а в Україні його численність у жінок віком від 18 до 45 років коливається від 7 до 50 % (І. Б. Вовк та ін., 2009). ЗГЕ займає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів та міоми матки [1], окремі автори відводять ендометріозу друге місце

у структурі гінекологічної патології [3]. Характерним для сучасної захворюваності на ендометріоз є зростання його частоти у жінок молодого віку та збільшення кількості пацієнток із безпліддям [1, 2]. Це обумовлює суттєві медико-соціальні та демографічні втрати.

Незалежно від локалізації та ступеня важкості перерігу ендометріоз впливає на функції не тільки уражених і суміжних, але навіть віддалених органів і є, таким чином, системним захворюванням організму, при якому розвиваються поліорганні порушення і синдром взаємного обтяження [1]. Це обумовлює підвищену увагу фахівців до покращення ефективності діагностики та лікування ендометріозу, основним патоморфологічним субстратом якого є інвазія і пухлиноподібні розростання ендометрія поза порожниною матки, що

викликає кровотечі (30,2 %), виражений больовий синдром (79,1 %) і безплідність (74,0 %) [1-3].

Втім, незважаючи на великий інтерес дослідників до проблеми безплідності, обумовленої ЗГЕ, до сьогодні це питання залишається нерозв'язаним. Певною мірою це пояснюється й недостатньою доказовою базою та відсутністю цільної картини етіопатогенезу цієї патології. На сучасному етапі розвитку науки значна увага приділяється ролі імунної системи в розвитку ендометріозу. Доведено, що імплантація ендометріюїдних клітин та їх проліферація відбуваються лише в тому випадку, якщо в жінки існують порушення клітинного й гуморального імунітету [1, 2, 4, 5]. Ці порушення можуть бути детерміновані як зовнішніми, екологічними, так й ендогенними факторами [1].

Дисфункція імунної системи, на тлі якої розвивається захворювання, може бути генетично обумовленою або виникати в період статевої зрілості через гормональні порушення та імунодепресивну дію підвищених концентрацій стероїдних і гонадотропних гормонів, а також у результаті впливу хронічних захворювань та шкідливих факторів зовнішнього середовища [2, 5]. Одним з найбільш суттєвих факторів перебігу захворювання є дисфункція антигенпрезентуючих клітин, до яких належать дендритні клітини.

Мета дослідження - оцінити функціональний стан антигенпрезентуючих клітин при зовнішньому генітальному ендометріозі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Під нашим спостереженням перебували 120 безплідних хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом. Вік хворих становив від 21 до 35 років. Всі пацієнтки були комплексно обстежені відповідно до вимог чинних клінічних протоколів, регламентованих наказами МОЗУ № 582 від 15.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р. Обстеження включало загальноклінічне, імунологічне, ультразвукове і доплерометричне оцінку стану органів малого таза. Ендохірургічні втручання виконували за стандартною методикою із застосуванням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Визначення вмісту CD рецепторів у біоптатах ендометріальних ектопій проведено імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до CD1a і CD23 DAKO Inc. (США). Матеріал для досліджень одержували під час лапароскопічного втручання, а також шляхом виконання біопсії слизової оболонки тіла матки пацієнток за 2-3 дні до передбачуваного терміну менструації кюреткою типу Пайпель або фракційного лікувально-діагностичного вишкрібання слизової оболонки порожнини матки і цервікального каналу.

Статистична обробка одержаних даних проводилася з використанням непараметричного критерію  $\chi^2$ , розрахованого за допомогою стандартних пакетів спеціалізованого програмного забезпечення Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених хворих становив  $25,6 \pm 1,8$  року. Середня тривалість захворювання коливалась у межах від 3 до 5 років і в середньому склала  $3,5 \pm 2,3$  року. Первинна безплідність зустрічалась у 78 (65 %) хворих, а у 42 (35 %) - вторинна безплідність.

З клінічних проявів захворювання частіше зустрічались скарги на хронічні тазові болі у 83 (69,2 %) пацієнток, дисменорею - у 59 (49,2 %), диспареунію - у 46 (38,3 %). Поряд з цим у 20 (16,7 %) пацієнток, крім безплідності, інші прояви захворювання були відсутні. Серед безплідних подружніх пар чоловічий фактор мав місце у 32 (26,7 %) випадках. Хірургічні втручання на органах малого таза на попередніх етапах здійснювались у 16 (13,3 %) пацієнток, самовільні викидні траплялись у 14 (11,7 %). За даними анамнезу, наявність штучних абортів відмічали 30 (25 %) пацієнток, з яких перша вагітність була перервана у 12 (10,0 %) жінок. Захворювання на хронічний сальпінгоофорит спостерігалось у 22 (18,3 %) хворих, у зв'язку з чим їм було проведено неодноразовий курс антибактеріальної та протизапальної терапії, гідротубації, санаторно-курортне лікування. Оцінюючи результати базальної термометрії, недостатність лютеїнової фази виявлено у кожній другій пацієнтки.

Ультрасонографію виконували всім пацієнткам, використовуючи трансабдомінальний та трансвагінальний датчики. Завдяки цьому, ендометріюїдні кісти були діагностовані у 42 (35 %) випадках (діагноз підтвердився гістологічним висновком). З них односторонні ендометріюїдні кісти відмічалися у 86 (71,7 %) пацієнток, у 34 (28,3 %) - двосторонні. Ендометріюїдні кісти мали вигляд округлої або овоїдної форми з щільною капсулою темно-синього відтінку та нерівними ділянками синьо-багряного кольору. Нерідко капсула цих кіст була з'єднана з задньою поверхнею матки, очеревиною матково-ректальної заглибини, серозним покривом прямої кишки, матковими трубами.

Лапароскопічне обстеження безплідних жінок виявило, що ендометріоз I та II стадій виявлявся найчастіше - у 37 (30,8 %) та 41 (34,2 %) випадках відповідно. Ендометріоз III стадії було виявлено у 24 (20 %), IV стадії - у 18 (15 %) випадках. Ендометріюїдні гетеротопії частіше спостерігались на яєчниках та крижово-маткових зв'язках. Звертає на себе увагу наявність атипичних перитонеальних ендометріюїдних імплантів у 9 (7,5 %) пацієнток.

Злуковий процес різного ступеня тяжкості під час лапароскопії був діагностований у переважної частини хворих (61 %). Численні зрощення спостерігались між придатками матки, маткою, петлями кишечника, сальником, міхурово-матковою складкою, стінками таза та очеревиною дугласового простору. У більшості хворих спостерігався злуковий процес III ст. - 22 (18,3 %) та IV ст. - у 26 (21,7 %) і значно менше I стадії - 10 (8,3 %) пацієнток, II ст. - у 15 (12,5 %).

Проведення ендоскопічних втручань дозволило встановити заключний діагноз зовнішнього ендометріозу, оцінити стадію захворювання, визначити локалізацію ендометріюїдних гетеротопій, розповсюдженість злукового процесу. Операції проводились із суворим дотриманням принципів реконструктивної мікрохірургії. Основними видами оперативних втручань були: сальпінгооваріолізис, ексцизія та деструкція вогнищ ендометріозу.

При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що експресія CD1a та CD23 у гетеротопічному та еутопічному ендометрії відрізнялася (табл. 1). Зага-

Таблиця 1. Експресія CD1a CD23 у гетеротопічному та еутопічному ендометрії" (клітин/мм<sup>2</sup>)

Показники	Еутопічний ендометрій		Гетеротопічний ендометрій	
	функціональний шар	базальний шар	функціональний шар	базальний шар
CD1a	15,9±1,2	28,8±1,4	17,5±1,8	34,2±1,2*
CD23	9,5±1,2	15,3±1,4	5,2±0,5*	6,0±0,5*

Примітка. \* - відмінності між еутопічним та гетеротопічним ендометрієм.

лом, дендритні клітини гетеротопічного ендометрія демонстрували менший рівень проліферації, ніж дендритні клітини еутопічного ендометрія. Характерним було зниження активності зрілих дендритних клітин (до 5,2±0,5 кл./мм<sup>2</sup> CD23 у функціональному шарі та до 6,0±0,5 кл./мм<sup>2</sup> у базальному шарі), та підвищення активності незрілих дендритних клітин у базальному шарі (СЭ1а до 34,2±1,2 кл./мм<sup>2</sup>). Відмінності між зразками по названих показниках були достовірними (p<0,05) (табл. 1).

Особливості, що спостерігалися, пояснюються унікальною властивістю дендритних клітин з високою ефективністю захоплювати з навколишнього середовища та потім переробляти різний потенційний антигенний матеріал. При цьому дендритні клітини мігрують у найближчий лімфатичний вузол, де вони презентують захоплений антиген лімфоцитам, супроводжуючи це відповідними молекулярними сигналами. Захопленням і переробкою антигенів займаються незрілі дендритні клітини, але для ефектної стимуляції Т-клітинної імунної відповіді вони повинні дозріти в повністю активовані дендритні клітини [5]. Дендритні клітини також забезпечують контроль за диференціюванням Т-лімфоцитів. Крім того, вони регулюють активацію й супресію імунної відповіді.

**ВИСНОВКИ.** Для вогнищ ектопічного ендометрія при зовнішньому генітальному ендометріозі є характерним зниження активності зрілих дендритних клітин (до 5,2±0,5 кл./мм<sup>2</sup> CD23 у функціональному шарі та до 6,0±0,5 кл./мм<sup>2</sup> у базальному шарі), та підвищення активності незрілих дендритних клітин у базальному шарі (CD1a до 34,2±1,2 кл./мм<sup>2</sup>).

Дослідження функціонального стану антигенпрезентуючих клітин може бути рекомендоване у якості додаткового діагностичного критерію у хворих на зовнішній генітальний ендометріоз.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

Дендритні клітини присутні в дуже невеликій кількості у всіх тканинах організму в незрілому (недиференційованому) стані. При наявності сигналів запалення вони швидко поглинають чужорідні антигени і швидко дозрівають (диференціюються) у клітини з потужною здатністю до подання антигенів, мігрують у вторинні лімфоїдні органи і там ініціюють імунну відповідь. Розпізнавання антигену викликає диференціювання та активацію незрілих дендритних клітин. Це супроводжується залученням незрілих циркулюючих дендритних клітин до місця, де локалізується джерело небезпеки, збільшенням здатності дендритних клітин поглинати антиген, посиленням експресії коstimулюючих молекул, рецепторів хомінгу та хемокінів, що визначають міграцію дендритних клітин у лімфоїдну тканину. Надалі, після надходження ДК у лімфовузол відбувається презентація антигенів патогену Т- і В-лімфоцитам у комбінації з іншими сигналами та ініціація адаптивної імунної відповіді.

У зв'язку із вищезазначеним, цікавою в практичному відношенні є перспектива використання дендритних клітин як своєрідних ад'ювантів для розвитку потужної імунної відповіді на низькоімуногенні антигени, в тому числі при зовнішньому генітальному ендометріозі. З іншого боку, при дисфункції антигенпрезентуючих дендритних клітин є вірогідним рецидивування захворювання та може бути доцільним застосування імуномодулюючої терапії.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Адамян Л. В. Современный взгляд на проблему эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Л. Яроцкая, В. Д. Чупрынин. - М. : Медицина, 2004.  
 2. Дубоссарская З. М. Актуальные проблемы эндометриозной болезни / З. М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2006. - № 1.  
 3. Запорожан В. М. Генетична схильність до ендометріозу: від теоретичних моделей до практично-

го генетичного моніторингу / В. М. Запорожан, О. В. Михайленко // Одеський медичний журнал. - 2009. - № 2 (112). - С. 46-48.  
 4. Ищенко А. И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии / А. И. Ищенко. - М., 2004. - С. 50-70.  
 5. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. - К. : Заповіт, 2003. - Ч. 1. - 300 с.

Отримано 13.02.15