

УДК [611.664:618.14-002]:616-097

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ГУМОРАЛЬНОЙ И КЛЕТОЧНОЙ ЗАЩИТЫ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ И РОЛЬ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

<sup>1</sup>Матюшкина Л.С., <sup>1</sup>Ишпахтин Ю.И., <sup>2</sup>Рыбченко А.А.,

<sup>1</sup>Перевертень Л.Ю., <sup>1</sup>Казакова В.Ю.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Владивосток, e-mail: doctor-lsm@yandex.ru;

<sup>2</sup>Лаборатория экологической нейрокибернетики ДВО РАН, Владивосток

Проведен анализ состояния местной клеточной и гуморальной защиты репродуктивной системы при эндометриозе и оценка роли иммунокомпетентных систем организма в патогенезе эндометриоза. Для оценки состояния местной клеточной защиты использовали следующие параметры: общее содержание клеток в условных единицах, общую цитограмму, эпителиально-регуляторный индекс, лейкоцитарно-эпителиальный индекс, индекс метаплазии эпителия и показатели фагоцитоза нейтрофилов в условных единицах. Для оценки факторов местной гуморальной защиты применяли показатели содержания иммуноглобулинов классов А, G, М и лизоцима. Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что состояние системы местной защиты существенно изменяется при генитальном эндометриозе и напрямую зависит от функционального состояния органов малого таза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, система местной защиты, репродуктивная система

## THE ANALYSIS OF THE FACTORS OF HUMORAL AND CELLULAR PROTECTION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS AND THE ROLE OF IMMUNE SYSTEMS IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

<sup>1</sup>Matyushkina L.S., <sup>1</sup>Ishpakhtin Y.I., <sup>2</sup>Rybchenko A.A., <sup>1</sup>Pereverten L.Y., <sup>1</sup>Kazakova V.Y.

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: doctor-lsm@yandex.ru;

<sup>2</sup>Laboratory of Environmental Neurocybernetics FEB RAS, Vladivostok

We have done the analysis of the status of local cellular and humoral protection of the reproductive system in women with endometriosis and have estimated the role of immune system in the pathogenesis of endometriosis. For the assessment of the status of local cellular protection the following parameters were used: the total content of the cells in conventional units, the overall cytogram, the epithelial-regulatory index, the leukocyte-epithelial index, the index metaplasia of the epithelium and neutrophil phagocytosis indices in conventional units. For the assessment of the status of local humoral protection the levels of immunoglobulin of A, G, M classes and the level of lysozyme were applied. The results of investigation allow to conclude that the state of the local system of protection varies considerably in the cases of genital endometriosis and depends on the functional state of the organs of small pelvis.

**Keywords:** endometriosis, the system of local protection, reproductive system

Проблема эндометриоза является актуальной и одной из наиболее обсуждаемых в современной гинекологии. Согласно данным различных авторов эндометриоз занимает третье место по распространенности среди гинекологических заболеваний после миомы матки и воспалительных заболеваний органов малого таза. Преимущественно данное заболевание регистрируется у женщин репродуктивного возраста, и частота встречаемости по данным разных авторов варьирует от 2 до 27%. За последние годы отмечается рост заболеваемости эндометриозом, что обусловлено не только высокой распространенностью данной патологии, но и внедрением новых современных методов диагностики.

Несмотря на то, что первые сообщения об эндометриозе появились более ста лет назад и данное заболевание широко известно мировому медицинскому сообществу, этиология и патогенез данной патологии продолжают оставаться предметом дискуссий и научных исследований. Различные авторы отмечают, что этиология и патогенез заболевания выяснены недостаточно, в связи с чем применяемые схемы лечения часто не обеспечивают полного и длительного эффекта. Также важной нерешенной проблемой для современной гинекологии являются рецидивы эндометриоза. Для разработки наиболее эффективной и полной схемы лечения необходимо полное и углубленное изучение патогенеза эндометриоза [2, 3].

В патогенезе эндометриоза выделяют несколько теорий, среди которых наибольшее распространение получили: имплантационная теория, теория целомической метаплазии, эмбриологическая теория, гормональная теория и теория иммунологических концепций.

Особую роль в патогенезе эндометриоза играет хронизация процесса, при которой возникает патологический круг, поддерживающий существование эктопических и незрелых метапластических очагов, нарушающих процессы регенерации эпителия. Поражение приобретает системный характер, обусловленный нейроэндокринными нарушениями в системе гипоталамус – гипофиз – яичники, поражением иммунной и других систем организма. Определенную роль в поддержании существования доброкачественных поражений наружных и внутренних половых органов и органов малого таза, в формировании гиперчувствительных реакций в тканях имеет связь иммуноморфологических феноменов с пролиферацией эпителия наружных и внутренних половых органов [1].

**Цель исследования** – изучение и анализ изменений гуморальной и клеточной защиты у женщин с эндометриозом шейки матки, изучение роли иммунокомпетентных систем в патогенезе эндометриоза.

**Материал и методы исследования**

Исследования проводились в группах женщин репродуктивного возраста от 30 лет и старше. Количество обследованных составило 86 женщин.

Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы: в первую (основную) группу вошли 56 женщин, у которых диагностирован эндометриоз шейки матки; вторую группу составили 30 практически здоровых женщин (контрольная группа). У всех женщин определялись показатели местной клеточной защиты (МКЗ) и показатели гуморального иммунитета. Показатели местной клеточной защиты определялись в мазках – отпечатках, полученных со слизистой оболочки шейки матки, а показатели гуморального иммунитета – в цервикальном секрете.

Для характеристики параметров местной клеточной защиты использовали общее содержание клеток (ОСК) в условных единицах, общую цитограмму, отражающую содержание клеточных элементов в относительных величинах (ПлЭ – плоский эпителий; ПрЭ – промежуточный эпителий; ЦЭ – цилиндрический эпителий; БЭ – базальный эпителий; Э – эозинофилы; Н – нейтрофилы; Лф – лимфоциты; М – моноциты или макрофаги), эпителиально-регенераторный индекс (ЭРИ), лейкоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ), индекс метаплазии эпителия (ИМЭ) и показатели фагоцитоза нейтрофилов, включая фагоцитарный индекс (ФИ) в % и фагоцитарное число (ФЧ) в условных единицах.

Для оценки факторов местной гуморальной защиты (МГЗ) применяли показатели содержания иммуноглобулинов классов А, G, М (sIgA, IgA, IgG, IgM) и лизоцима (Lz) [4].

**Результаты исследования и их обсуждение**

В результате анализа факторов местной клеточной защиты были выявлены некоторые особенности по исследуемым параметрам (ОСК, типы и состав цитограммы, ЭРИ, ЛЭИ, ИМЭ, ФИ и ФЧ) в изучаемых группах (табл. 1).

**Таблица 1**

Показатели местной клеточной защиты (МКЗ) у женщин с эндометриозом шейки матки ( $X \pm m$ )

Показатели	Группы обследованных		Достоверность различий
	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 56)	p
Общее содержание клеток (ОСК), усл.ед.	1,25 ± 0,9	2,08 ± 0,21	< 0,01
Плоский эпителий (ПЭ)	20,50 ± 2,05	16,00 ± 1,60	> 0,05
Переходный эпителий (ПрЭ)	25,75 ± 2,64	19,15 ± 1,85	< 0,05
Цилиндрический эпителий (ЦЭ)	43,50 ± 1,96	20,70 ± 1,92	< 0,01
Эпителиально-регенераторный индекс (ЭРИ)	0,98 ± 0,03	0,88 ± 0,05	> 0,2
Лейкоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ)	0,09 ± 0,02	0,47 ± 0,05	< 0,001
Индекс метаплазии эпителия (ИМЭ)	0,08 ± 0,01	0,10 ± 0,02	< 0,001
Фагоцитарный индекс (ФИ), %	52,10 ± 3,30	68,14 ± 4,12	< 0,01
Фагоцитарное число (ФЧ), %	8,15 ± 0,95	9,96 ± 0,66	< 0,05

Примечание. p – степень достоверности различий между показателями КГ и ОГ.

При анализе результатов у женщин из контрольной группы выявлены средние показатели факторов местной клеточной защиты. Общее содержание клеток (ОСК) характеризовалось средними величинами и составило  $1,25 \pm 0,09$  усл.ед. При анализе общей цитограммы выявлено наличие преимущественно эпителиального типа цитограмм ( $90,3 \pm 2,5\%$ ) с преобладанием эпителиоцитов (Эц) ( $92,0\%$ ), представленных плоским ( $1/5$ ), переходным ( $1/4$ ), цилиндрическим ( $2/5$ ) эпителием и единичными экземплярами базального эпителия ( $2,05 \pm 0,20\%$ ), низким содержанием лейкоцитов ( $1/10$ ), представленных эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами (Э, Н, Лф, М). Эпителиально-регенераторный индекс в контрольной группе приближался к 1,00 ( $0,98 \pm 0,03$ ). Отмечались низкие значения лейкоцитарно-эпителиального индекса (ЛЭИ), равные  $0,09 \pm 0,02$ , и индекса метаплазии эпителия (ИМЭ), составившего  $0,08 \pm 0,01$ . ФИ и ФЧ в контрольной группе были равными соответственно  $52,10 \pm 3,30\%$  и  $8,15 \pm 0,95$  усл.ед., что соответствует средним значениям данного показателя.

У пациенток из основной группы наблюдались закономерные изменения в состоянии факторов МКЗ. При этом ОСК возрастало в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Хотя при этом общие цитограммы имели эпителиальный ( $49,0 \pm 6,1\%$ ), эпителиально-лейкоцитарный ( $38,8 \pm 5,8\%$ ) и лейкоцитарный ( $12,2 \pm 3,1\%$ ) тип, наблюдались признаки дезэпителизации и локального лейкоцитоза. В сравнении с контрольной группой относительные показатели содержания ПлЭ уменьшались в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ), ЦЭ – в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ), а средние величины БЭ увеличивались в 1,4 раза ( $p < 0,2$ ). Значение ЭРИ было близко к норме и досто-

верно не отличалось от нее ( $p > 0,2$ ), однако составило меньше 1,0, что отражает снижение интенсивности процессов регенерации эпителия шейки матки. Средние величины ЛЭИ увеличивались в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ), что указывает на усиленную миграцию лейкоцитов на поверхность эпителия. Величины ИМЭ повышались в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о патологической трансформации структуры цилиндрического эпителия. В сравнении с контрольной группой средние значения ФИ возрастали в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) и ФЧ – в 1,25 раза ( $p < 0,01$ ), что свидетельствует об активизации микрофагоцитов.

При анализе показателей фагоцитоза были выявлены значительные колебания в их значениях, в результате чего целесообразным явилось индивидуальное исследование данных показателей.

При индивидуальном анализе ФИ в контрольной и основной группах была установлена различная частота (%) их значения. В контрольной группе ФИ в большинстве случаев был в пределах нормы (у  $89,9 \pm 4,1\%$ ), превышал норму у  $7,5 \pm 13,2\%$  и был ниже нормы у  $5,4 \pm 13\%$ . В основной группе значения ФИ были выше нормы у  $47,0 \pm 8,7\%$  обследованных, находились в пределах нормы у  $36,8 \pm 10,0$  и у  $16,2 \pm 10,9\%$  были снижены (рис. 1).

При индивидуальном анализе ФЧ в исследуемых группах также выявлена различная их частота. У пациенток контрольной группы показатели ФЧ были в пределах нормы в  $77,3 \pm 4,8\%$  случаев, превышали границы нормы в  $6,3 \pm 10,0\%$  случаев и были снижены в  $3,4 \pm 13,0\%$  случаев. В основной группе величины ФЧ оказались повышенными более чем у половины исследованных ( $54 \pm 8,8\%$ ), в пределах нормы – у  $30,8 \pm 9,6\%$  и сниженными – у  $10,2 \pm 11,1\%$  пациенток.

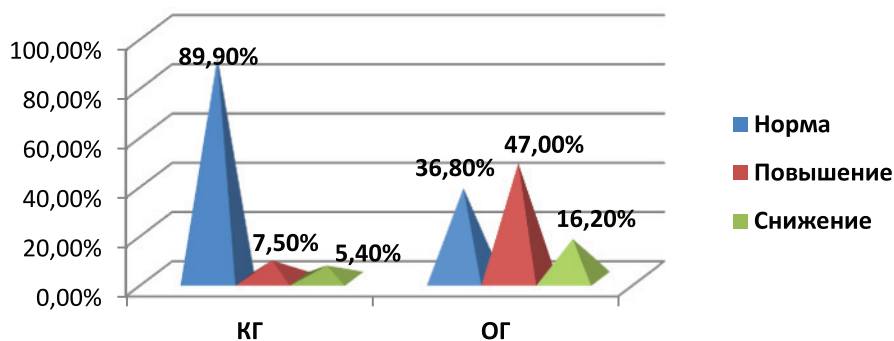


Рис. 1. Сравнительный анализ ФИ у женщин контрольной и основной группы (%)

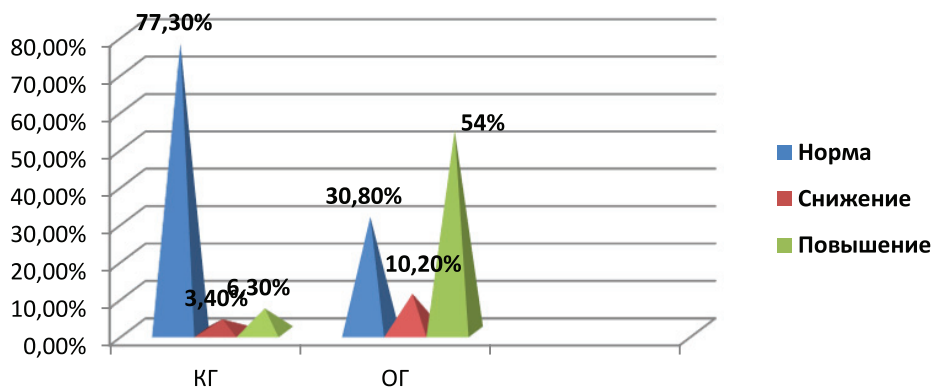


Рис. 2. Сравнительный анализ показателей ФЧ у женщин контрольной и основной групп (%)

В результате индивидуального анализа показателей факторов фагоцитоза установлено, что в основной группе в сравнении с контрольной в 1,2 раза чаще встречались повышенные величины ФЧ и в 1,4 раза – нормальные значения ФЧ (рис. 2). Следовательно, индивидуальный анализ ФИ и ФЧ позволил более подробно выявить изменения показателей фагоцитоза в основной группе, что увеличивает значимость и точность проводимых исследований.

Для оценки состояния местной гуморальной защиты мукозальных мембран половых органов использовались следующие параметры: показатели содержания иммуноглобулинов (sIgA, IgA, IgG, IgM) и лизоцима в цервикальной слизи, определяемые в исследуемых группах (табл. 2).

По сравнению с данными, полученными в контрольной группе, в основной группе пациенток отмечалось снижение показателей МГЗ. При этом содержание sIgA в цервикальной слизи уменьшалось в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), IgA – в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), IgG – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) и лизоцима – в 1,05 раза ( $p < 0,001$ ).

Как и в случае анализа факторов фагоцитоза, для оценки показателей МГЗ необходима индивидуальная оценка полученных данных. При индивидуальном анализе изучаемых показателей МГЗ в группах сравнения определялись закономерные изменения. В контрольной группе концентрация sIgA в цервикальной слизи в подавляющем большинстве случаев, у  $85,5 \pm 4,7\%$  была нормальной, у  $9,1 \pm 3,9\%$  пациенток превышала норму и не достигала нормальных значений у  $5,4 \pm 3,0\%$  исследованных. В ОГ величины содержания sIgA у  $64,7 \pm 5,8\%$  пациенток были сниженными, у  $20,6 \pm 4,9\%$  – нормальными и у  $14,7 \pm 4,3\%$  обследованных – повышенными (рис. 3).

Оценивая результаты количества IgA в цервикальной слизи в контрольной группе, можно отметить, что у большей части женщин из контрольной группы ( $81,8 \pm 5,2\%$ ) данные показатели находились в пределах нормы, превышали норму у  $10,9 \pm 4,2\%$  исследованных и были ниже нормальных значений у  $7,3 \pm 3,5\%$ . В основной группе показатели содержания IgA отличались от таковых в контрольной группе. В подавляющем большинстве случаев отмечалось

Таблица 2

Показатели местной гуморальной защиты (МГЗ) у женщин с эндометриозом шейки матки ( $X \pm T_x$ )

Показатели	Группы обследованных		Достоверность различий p
	Контрольная группа (n = 30)	Основная группа (n = 56)	
SIgA, г/л	$0,25 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,03$	$< 0,001$
IgA, г/л	$0,24 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,03$	$< 0,001$
IgG, г/л	$0,30 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,04$	$< 0,01$
IgM, г/л	$0,9 \pm 0,01$		
Лизоцим, мкг/мл	$63,10 \pm 2,55$	$51,6 \pm 3,4$	$< 0,001$

Примечание. p – степень достоверности различий между показателями КГ и ОГ.

снижение величины концентрации IgA ниже нормальных значений в цервикальной слизи ( $60,8 \pm 5,9\%$ ), нормальные значения концентрации IgA определялись у  $23,0 \pm 5,2\%$  и повышенные значения – у  $15,2 \pm 4,1\%$  пациенток (рис. 4). Сравнивая полученные данные контрольной и основной групп, можно заметить, что в основной группе показатели содержания IgA были снижены в 1,3 раза чаще, чем в контрольной ( $p < 0,01$ ).

Тенденции изменений показателей содержания IgG в цервикальной слизи были

сходными со значениями, полученными при исследовании IgA. В контрольной группе большинство значений также находилось в пределах нормы ( $30,6 \pm 5,0\%$ ) и лишь в отдельных случаях было выше (у  $11,9 \pm 4,2\%$ ) или ниже (у  $6,5 \pm 3,1\%$ ) нормы. В основной группе более чем у половины пациенток ( $68,8 \pm 6,0\%$ ) показатели IgG были ниже нормы, нормальные значения выявлены в  $20,5 \pm 5,3\%$  случаев и повышенные значения отмечались у  $15,7 \pm 4,0\%$  обследованных (рис. 5).

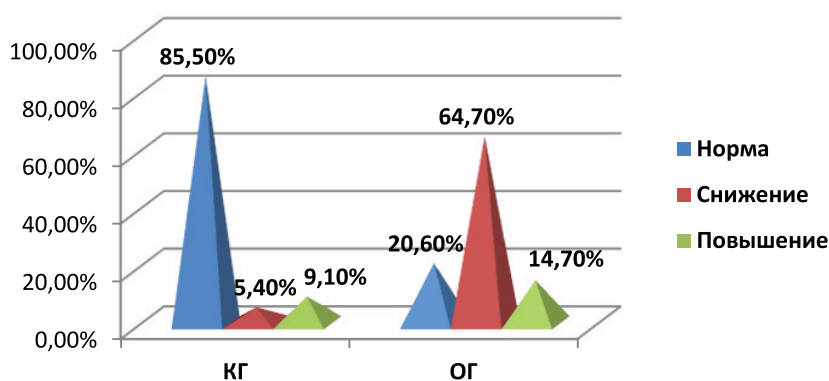


Рис. 3. Сравнительный анализ показателей sIgA в цервикальной слизи у женщин контрольной и основной групп (%)

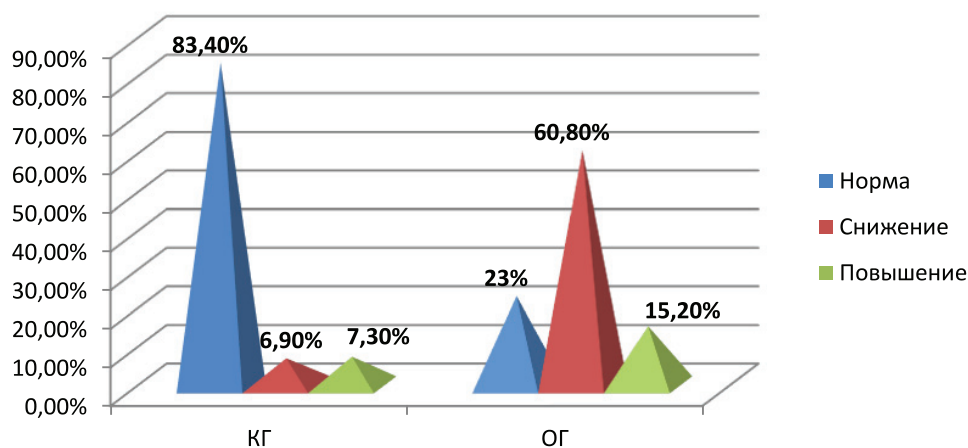


Рис. 4. Сравнительный анализ показателей IgA в цервикальной слизи у женщин контрольной и основной групп (%)

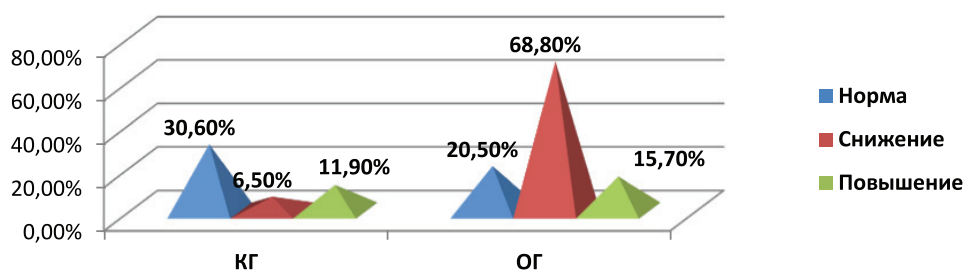


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей IgG в цервикальной слизи у женщин контрольной и основной групп (%)



Изменения в показателях уровня IgM при эндометриозе шейки матки имеют по направленности схожую закономерность, что отражено в табл. 2.

При оценке результатов активности лизоцима в цервикальной слизи было определено, что в контрольной группе большинство значений было нормальным ( $87,5 \pm 5,2\%$ ), повышенные и пониженные значения данного показателя были отмечены у отдельных пациенток и составили  $10,1 \pm 3,9$  и  $8,2 \pm 3,9\%$  соответственно. В основной группе, напротив, в большинстве случаев определяемые показатели активности лизоцима были сниженными (у  $70,5 \pm 3,3\%$  больных), отмечались в пределах нормы у  $11,2 \pm 4,1\%$  исследованных и были повышенными у  $10,3 \pm 4,1\%$  пациенток. Анализ полученных данных позволяет говорить о снижении показателей активности лизоцима в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) в основной группе (рис. 6).

доверительным границам, рассматривались как нормальные. Значения показателей, которые выходили за пределы доверительных границ, принимались за отклонение от нормы. Показатели, определяемые за пределами верхних доверительных границ, оценивались как повышенные, а показатели, находящиеся за пределами нижних доверительных границ, считались сниженными.

Для отражения характера изменений изучаемых показателей были использованы отклонения показателей от референтных величин в сторону их повышения (со знаком  $>$ ) или снижения (со знаком  $<$ ). Направленность изменений оцениваемых показателей определялась по характеру изменений средних величин ( $X \pm m_x$ ) и индивидуальных значений в основной группе больных. Преобладающая совокупность нормальных величин свидетельствовала о физиологическом состоянии системы местной защиты или частичном её отклонении от нормы.

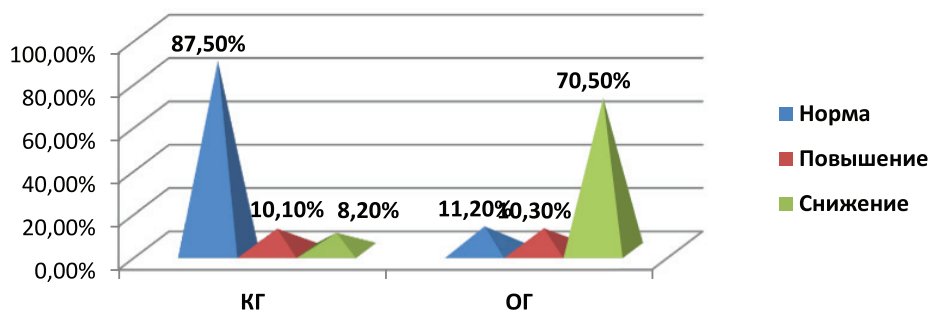


Рис. 6. Сравнительный анализ показателей активности лизоцима в цервикальной слизи у женщин контрольной и основной групп (%)

С учетом полученных результатов исследования состояния МКЗ и МГЗ были разработаны референтные величины и критерии диагностики. Для расчета референтных величин показателей МКЗ и МГЗ контрольной группы использовалась следующая формула на основе доверительных границ средней арифметической в генеральной совокупности:

$$X_{\text{ген}} = X_{\text{выб}} \pm (t + m_x),$$

где  $X_{\text{ген}}$  – значение средней величины для генеральной совокупности;  $X_{\text{выб}}$  – значение средней величины для выборочной совокупности;  $m_x$  – ошибка репрезентативности выборочных величин;  $t$  – достоверный критерий, равный 2,0. При этом доверительные границы были установлены с 95% вероятностью безошибочного прогноза ( $p = 95\%$ ).

Для оценки результата величины изучаемых показателей, которые соответствовали

Степень нарушений МКЗ и МГЗ оценивалась по преобладающему числу отклонений показателей от нормальных их значений.

В случаях выявления преобладающей совокупности отклонений показателей от нормы (со знаком  $<$ или $>$ ) определяли патологическое состояние системы местной защиты и диагностировали характер и степень её нарушений.

### Выводы

Таким образом, для оценки структурно-функционального состояния системы местной защиты репродуктивной системы использовалась оценка факторов гуморальной и клеточной защиты репродуктивной системы женщин. Для отражения функционального состояния местной клеточной защиты применялись следующие параметры: общее содержание клеток, общая цитограмма, ЭРИ, ЛЭИ, ИМЭ, ФИ и ФЧ.

Для оценки показателей местной гуморальной защиты применялись показатели содержания sIgA, IgA, IgG, IgM и Lz в цервикальной слизи.

В основной группе исследованных при оценке факторов местной клеточной защиты выявлено умеренное повышение ОСК, частичная дезэпителизация, локальный лейкоцитоз, снижение величин ЭРИ, повышение значений ЛЭИ и ИМЭ, увеличение ФИ и ФЧ. Также в основной группе у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой отмечались изменения в содержании клеток ЦЭ, ПЭ, Лф, ЭРИ, ЛЭИ. При оценке системы местной гуморальной защиты в основной группе отмечено снижение концентрации иммуноглобулинов (sIgA, IgA, IgG, IgM) и лизоцима в цервикальной слизи. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что состояние системы местной защиты, как клеточного, так и гуморального ее компонентов, существенно изменяется при генитальном эндо-

метриозе и напрямую зависит от функционального состояния органов малого таза.

Индивидуальный анализ иммунологических показателей (ФИ, ФЧ, sIgA, IgA, IgG, IgM, Lz) позволяет провести более точную их оценку и расширяет возможности диагностики нарушений местной защиты.

На основе доверительных границ изучаемых показателей разработаны референтные их величины и критерии диагностики нарушений системы местной защиты с 95% вероятностью точности.

#### Список литературы

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айломазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1200 с.
2. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1072 с.
3. Кулавский В.А., Дулавский Е.В., Беглов В.И. Женское бесплодие. – Уфа, 2007. – 367 с.
4. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 127 с.
5. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.