

УДК 618.14-002:612.017.33

Е.А. Целуба, Т.Е. Белокриницкая

СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ, ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И АНТИГЕНЫ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA I КЛАССА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Чита

Изучены субпопуляции лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов и HLA-антигены I класса (A, B) у 90 пациенток с эндометриозом. Наибольшее снижение численности лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+ и величины иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), повышение концентраций иммуноглобулинов A, M, G выявлено у пациенток с длительностью клинически манифестных проявлений эндометриоза до 3 лет. Эндометриоз ассоциировался с HLA-антигенами A28, B5, B16, B37, B41. HLA-антигены A32, B44, B61 обнаружены только у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, антигены HLA

LYMPHOCYTE SUBSETS, IMMUNOGLOBULINS AND HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS OF 1-ST CLASS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

Е.А. Celuba, Т.Е. Belokrinitskaya

Chita State Medical Academy, Chita

We examined lymphocyte subsets, levels of A, M, G immunoglobulins and Human leucocyte antigens of I-st class (A, B) in 90 patients with endometriosis. The most significant decrease of CD3+, CD4+ lymphocytes number, immunoregulatory index (CD4+/CD8+), increase of levels of immunoglobulins A, G, M was determined in patients with endometriosis at the length of disease up to 3 years. Endometriosis was associated with A28, B5, B16, B37, B41 Human leucocyte antigens. HLA-antigens A32, B44, B61 were found in endometriosis women only.

Key words: endometriosis, lymphocyte subsets, immunoglobulins, Human leucocyte antigens

Эндометриоз на протяжении многих лет остается чрезвычайно значимой научной и клинической проблемой, к основным дискуссионным вопросам которой относятся генетические и иммунологические аспекты заболевания [1, 9].

Несмотря на совершенствование методов лечения, частота встречаемости эндометриоза продолжает увеличиваться и в настоящее время достигает от 7 до 50 %, являясь в 35–65 % основным фактором бесплодия [1, 2, 4], что связано как с расширением диагностических возможностей, так и ростом числа хирургических вмешательств, социально обусловленных стрессовых ситуаций, ухудшением экологической обстановки [7, 8].

В фокусе современных представлений наибольшее значение в патогенезе эндометриоза придают нарушениям иммунологического статуса и гормональной регуляции, а также генетическим факторам, рассматривающим связь развития заболевания с различными маркерами (иммунологическими, цитологическими, генетическими и др.) [2, 3, 6].

В последнее десятилетие появились сведения о возможной связи эндометриоза с отдельными иммунологическими, цитологическими и генетическими маркерами [5, 6, 7, 9]. Большое внимание уделяется поиску конкретных генов, ответственных за развитие эндометриоза.

Цель исследования: оценить показатели клеточного и гуморального иммунитета периферической крови пациенток с эндометриозом в зависимости от возраста и длительности мани-

фестного течения заболевания и распределение HLA-антигенов I класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 90 пациенток с генитальным эндометриозом в возрасте от 18 до 55 лет, отобранных сплошным методом. Контрольную группу составили 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с представительницами основной группы.

Диагноз эндометриоза был выставлен на основании данных бимануального и ультразвукового исследований (в различные фазы менструального цикла), лапароскопии, гистероскопии, метросальпингографии и характерных жалоб. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении в одну из групп.

Кровь для иммунологического исследования у всех пациенток забирали в утренние часы из периферической вены на 5–7 день менструального цикла.

Для исследования субпопуляции лимфоцитов использовали метод непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Иммуноглобулины классов A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии (Mancini, 1968). Распределение антигенов системы HLA I (A, B) класса проводили с помощью лимфоцитотоксического теста и панели № 47 антилейкоцитарных HLA-гистотипирующих сывороток (АО «Гисанс», С.-Петербург). Определялся критерий относительного риска – RR

(Wooll V., 1955) – риск развития заболевания у носителей антигена по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген:

$$RR = F_n(1 - F_k) / F_k(1 - F_n),$$

где RR – суммарная степень риска предрасположенности к заболеванию; F_n – частота встречаемости антигена у больных данным заболеванием; F_k – частота встречаемости антигена в популяции.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений и вычислен показатель достоверности различий (P) в программе Microsoft Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета на 5–7 день менструального цикла установлено, что у больных эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами, в периферической крови понижено содержание клеток с маркерами CD3+ (с $65,70 \pm 1,40$ % до $45,79 \pm 0,91$ %, $p < 0,001$), CD4+ (с $39,70 \pm 1,60$ % до $31,96 \pm 0,73$ %, $p < 0,05$) и увеличено число клеток, экспрессирующих маркеры CD8+ (с $23,6 \pm 1,80$ % до $29,24 \pm 0,54$ %, $p < 0,001$), CD16+ (с $12,60 \pm 0,90$ % до $15,22 \pm 0,60$ %, $p < 0,05$), тогда как количество

лейкоцитов, общее число лимфоцитов и число клеток, несущих маркер CD22+, не отличалось от показателей в группе здоровых женщин (рис. 1). Об угнетении хелперной активности Т-лимфоцитов свидетельствовало снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) с $1,68 \pm 0,05$ до $1,11 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Кроме того, у больных эндометриозом по сравнению с показателями здоровых женщин отмечено повышение концентраций IgG ($12,62 \pm 0,87$ г/л и $10,44 \pm 0,34$ г/л соответственно, $p < 0,05$), IgA ($2,60 \pm 0,26$ г/л и $1,28 \pm 0,04$ г/л соответственно, $p < 0,001$), IgM ($1,20 \pm 0,07$ и $0,89 \pm 0,04$ г/л соответственно, $p < 0,05$) (рис. 2). Представленные данные являются проявлением дефицита клеточного и напряжении гуморального иммунитета у женщин с эндометриозом (рис. 1, 2).

Наши наблюдения показали, что существенных сдвигов в уровне клеточного и гуморального иммунитета у больных эндометриозом различного возраста нет. При этом в иммунограммах больных женщин обеих групп, по сравнению со здоровыми, отмечено снижение относительного числа клеток с маркерами CD3+ (с $65,70 \pm 1,40$ % до $44,18 \pm 1,19$ %, $p < 0,001$), CD4+ (с $39,7 \pm 1,60$ % до $32,52 \pm 1,60$ %, $p < 0,05$), увеличение количества CD8+ -презентирующих клеток (с $23,60 \pm 1,80$ % до $29,86 \pm 0,62$ %, $p < 0,05$), и повышение концентрации IgA (с $1,28 \pm 0,04$ до $2,66 \pm 0,49$ г/л, $p < 0,05$), IgM (с

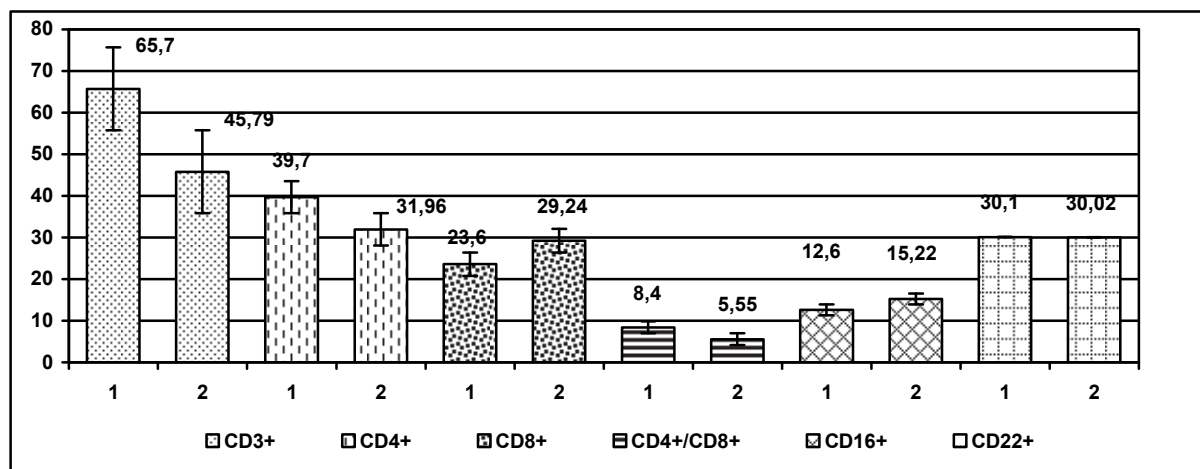


Рис. 1. Содержание субпопуляций лимфоцитов у пациенток с эндометриозом (%). 1 – показатели здоровых женщин; 2 – показатели пациенток с эндометриозом.

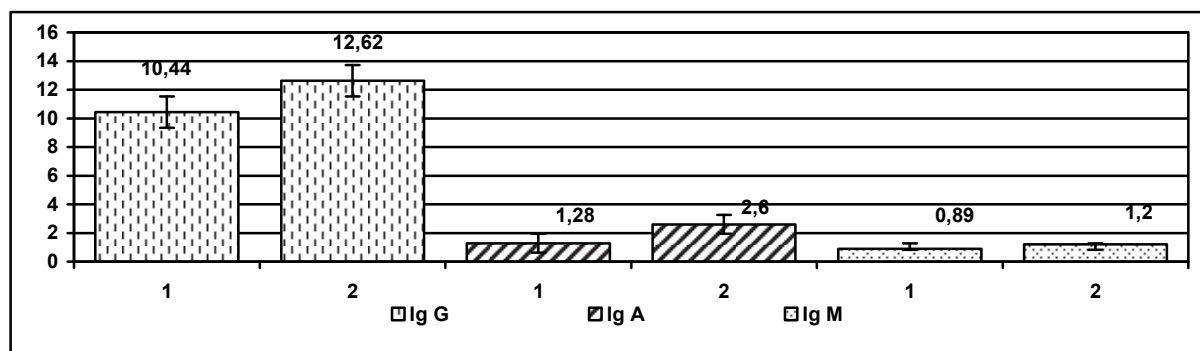


Рис. 2. Концентрации иммуноглобулинов в группах обследованных (г/л). 1 – показатели здоровых женщин; 2 – показатели пациенток с эндометриозом.

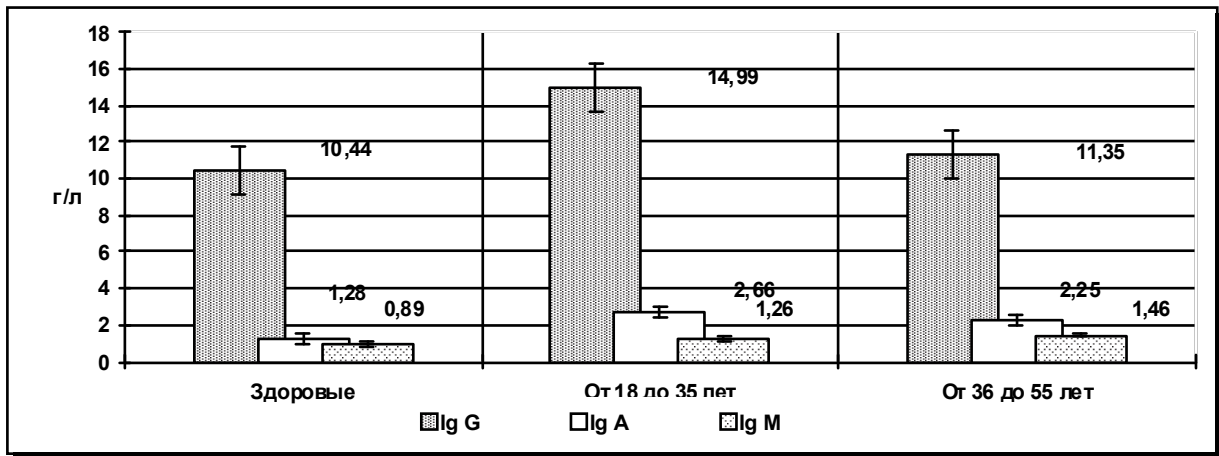


Рис. 3. Уровни иммуноглобулинов периферической крови у больных эндометриозом различного возраста (г/л).

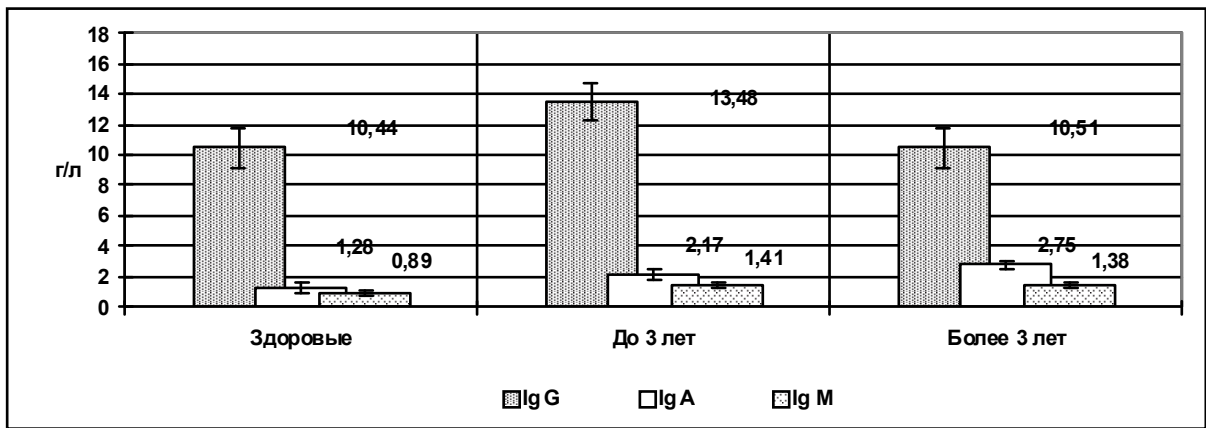


Рис. 4. Уровни иммуноглобулинов периферической крови у больных эндометриозом с различной длительностью заболевания (г/л).

0,89 ± 0,04 до 1,46 ± 0,17 г/л, $p < 0,05$). В возрастной группе от 18 до 35 лет, наряду с перечисленными сдвигами, также отмечалось повышение уровня IgG (с 10,44 ± 0,34 до 14,99 ± 1,88 г/л, $p < 0,05$) (рис. 3). Иммунорегуляторный индекс был снижен в одинаковой степени и не зависел от возраста больных (с 1,68 ± 0,05 до 1,10 ± 0,04, $p < 0,05$). Иммунограммы женщин разных возрастных групп в сравниваемых клинических группах не имели статистически значимых отличий и в целом не выходили за пределы средних значений у здоровых лиц, обследованных в той же лаборатории.

Оказалось, что независимо от срока заболевания число лейкоцитов и лимфоцитов у больных женщин соответствует норме. При длительности заболевания до 3 лет и более было снижена численность субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD3+ (с 65,70 ± 1,40 % до 46,69 ± 1,13 %, $p < 0,001$), CD4+ (с 39,70 ± 1,60 % до 31,65 ± 1,01 %, $p < 0,05$) и увеличено количество клеток, презентующих рецепторы CD8+ (с 23,60 ± 1,80 % до 29,30 ± 0,72 %, $p < 0,05$), тогда как иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) был снижен (с 1,68 ± 0,05 до 1,09 ± 0,04, $p < 0,05$). Выявлялись различия в содержании иммуноглобулинов, по сравнению со здоровыми женщинами, в обеих исследуемых группах. Так, при длительности за-

болевания до 3 лет установлено повышение уровня IgA (с 1,28 ± 0,04 до 2,75 ± 0,26 г/л, $p < 0,05$), IgG (с 10,44 ± 0,34 до 13,48 ± 1,14 г/л, $p < 0,05$), IgM (с 0,89 ± 0,04 до 1,41 ± 0,15 г/л, $p < 0,05$), тогда как в группе с длительностью заболевания более 3 лет — увеличение концентрации IgG не отмечалось (рис. 4). Последний факт свидетельствует о том, что при длительном течении патологического процесса появляются признаки депрессии гуморального иммунитета.

Мы провели гистотипирование антигенов HLA I (A, B) класса у 70 здоровых женщин и у 40 пациенток с эндометриозом с расчетом степени относительного риска заболевания (RR) по формуле В. Woolf (1955). У всех обследуемых пациенток с эндометриозом чаще, чем у здоровых женщин встречались антигены сублокуса A: A28 (степень риска 5,69); сублокуса B: B5 (степень риска 2,14), B16 (степень риска 5,09), B37 (степень риска 11,0), B41 (степень риска 5,21). Антигены системы HLA A32, B44, B61 встречались только у женщин, больных эндометриозом.

Ввиду малой численности обследуемых групп проведенные нами исследования позволяют лишь предположить о наличии определенной зависимости в возникновении заболевания от наличия тех или иных антигенов системы HLA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз сопровождается нарушением иммунного надзора за постоянством структурно-функционального гомеостаза органов и тканей. Нарушение иммунологической реактивности может быть обусловлено генетической детерминированностью, способствующей возникновению этого многофакторного заболевания. Опираясь на полученные нами данные и сведения литературы, можно заключить, что это заболевание является генетически детерминированным, а увеличение частоты не одного, а ряда антигенов системы HLA, по-видимому, является результатом полигенности заболевания и отражает неоднородность путей реализации патологического процесса, в том числе, и по линии нарушения иммунной реактивности. При этом возраст больных свыше 35 лет, продолжительность заболевания более 3 лет являются отягощающими факторами, способствующими более глубокому угнетению иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы : руководство для врачей. — Медицина, 2006. — 416 с.
2. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 32—38.
3. Роль иммунных механизмов в развитии эндометриодных очагов различной локализации / Ю.С. Анциферова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 2—3. — С. 180—181.
4. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А.И. Ищенко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 67—73.
5. Association of HLA class 1 and class 2 alleles with susceptibility to endometriosis / Kitawari J. [et al.] // Hum Immunol. — 2002. — № 63, Vol. 11. — P. 1033—1038.
6. Bischoff F., Simpson J.L. Genetic basis of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci. — 2004. — № 1034. — P. 284—299.
7. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — № 955. — P. 11—22.
7. Studies on the human leukocyte antigen class 1 antigens in Japanese patient with macroscopically diagnosed endometriosis / K. Ishii [et al.] // Gynecol Obstet Inv. — 2002. — № 54, Vol. 3. — P. 150—153.
8. Update on endometriosis / L. Hummelshoj [et al.] // Womens Health. — 2006. — № 2, Vol. 10. — P. 53—56.
9. Wang X., Lin Q., Guo S. Study on polymorphism of human leukocyte antigen I in patients with endometriosis // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2001. — Mar., Vol. 36. — Iss. 3. — P. 150—152.

Сведения об авторах

Целюба Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: celuba@mail.ru, Тел.: (3022) 313642)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: tanbell@rambler.ru, Тел.: (3022) 313642)