

УДК 618.145-007.61:618.173-06:612.017.1
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10626

А. Ф. Слива, П. Р. Сельський, О. Є. Кузів, В. В. Слива

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СТАН КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В ЖІНОК ПРЕ- ТА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПЕРПЛАСТИЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ ЕНДОМЕТРІЯ

Стан клітинного імунітету в жінок пре- та менопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія

А. Ф. Слива, П. Р. Сельський, О. Є. Кузів, В. В. Слива

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Гіперпластичні процеси ендометрія є однією із пріоритетних проблем у практичній гінекології, що зумовлено високим ризиком малігнізації до 80 % випадків. У низці наукових досліджень встановлено тісний взаємозв'язок репродуктивної та імунної систем, а тому вірогідна роль чинників останньої у патогенезі гіперплазії та раку ендометрія привертає увагу багатьох науковців, проте комплексні дослідження малочисельні, а результати їх суперечливі.

Мета дослідження – вивчити стан клітинного імунітету в пацієнтів із гіперпластичними процесами ендометрія.

Матеріали і методи. Вивчено біопсійний матеріал та проаналізовано показники клітинного імунітету в 33 жінок пре- та менопаузального віку, яких поділили на три групи: першу групу склали 11 жінок із простою гіперплазією ендометрія без атипії; другу – 2 жінки з простою атиповою гіперплазією ендометрія; третю групу – 20 жінок із комплексною гіперплазією ендометрія без атипії. Контрольну групу склали 12 жінок без ознак захворювань ендометрія. Проведено дослідження низки параметрів: визначення відносної та абсолютної кількості різних субпопуляцій лімфоцитів крові, циркулюючих імунних комплексів, показників функціональної та проліферативної активності імунних клітин у сироватці венозної крові.

Результати. У жінок з гіперпластичними процесами ендометрія виявлено виражені порушення імунологічного гомеостазу, які проявлялися Т-лімфоцитопенією, дисбалансом субпопуляцій Т-клітин, здебільшого за рахунок зниження циркулюючих Т-хелперів/індукторів, що супроводжувалось зниженням коефіцієнта CD4/CD8 та свідчило про формування вторинного імунодефіциту. Індивідуальний аналіз імунограм хворих із гіперпластичними процесами показав наявність імунодефіциту в усіх обстежуваних пацієнток, проте у жінок із простою гіперплазією без атипії він проявляється гіпосупресією, у хворих з простою атиповою гіперплазією ендометрія більш вираженим супресорним варіантом, а у жінок із комплексною гіперплазією ендометрія мало місце пропорційне зниження індексу CD4/CD8. Порушення функції

Cell immunity peculiarities in pre- and menopausal women with hyperplastic endometrial processes

A. F. Slyva, P. R. Selskyu, O. Ye. Kuziv, V. V. Slyva

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: slivaaf@tdmu.edu.ua

Summary. Endometrial hyperplastic processes are an extremely important problem of practical gynecology which is the result of malignancy in 80 % of cases. A number of scientific studies have established a close relationship between the reproductive and immune systems. The possible role of immune system factors in the pathogenesis of endometrial hyperplastic processes and endometrial cancer has attracted the attention of researchers; however, the indicators of complex immunological research remain poorly understood, and their results are controversial.

The aim of the study – to learn the indicators of cellular immunity in patients with endometrial hyperplastic processes.

Materials and Methods. We studied biopsy material and analyzed cellular immunity rates in 33 pre- and menopausal women, who were divided into three groups: group I consisted of 11 women with simple hyperplasia without atypia; group II – 2 women with simple atypical hyperplasia; group III – 20 women with complex hyperplasia without atypia. The control group consisted of 12 women without endometrial disease. A number of parameters were investigated: relative and absolute amounts of different subpopulations of peripheral blood lymphocytes, circulating immune complexes, basic functional indicators of phagocytic leukocytes in serum of venous blood

Results. In patients with endometrial hyperplastic processes, immunological homeostasis abnormalities manifested by T-lymphopenia, an imbalance in the subpopulation of T cells, mainly due to a decrease in circulating T-helper/inducers, leading to a decrease in CD4/CD8 factor and indicated the formation of secondary immunodeficiency. Individual analysis of the immunograms of patients with endometrial hyperplastic processes showed that in women with simple hyperplasia without atypia, the immunodeficiency was more often diagnosed by the hyposuppressive type, in patients with simple atypical hyperplasia showed immunosuppressive variant, and in women with complex endometrial hyperplasia, a predominantly proportional decrease in the CD4/CD8 immunoregulatory index was observed. Impaired local immunity function was found to be a significant decrease in phagocytic index in all women with

©А. Ф. Слива та ін., 2019

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2,2019

імунітету виявлялося в різкому зниженні фагоцитарного індексу нейтрофілів у всіх жінок із гіперпластичними процесами ендометрія та зниженні проліферативної активності лімфоцитів у жінок із простою гіперплазією ендометрія без атипії й тенденцією до її підвищення у хворих із простою атиповою гіперплазією ендометрія.

Висновки. В усіх пацієнток із різними видами гіперплазії ендометрія виявлено зростання дрібних циркулюючих імунних комплексів та збільшення концентрації середніх циркулюючих імунних комплексів у хворих із простою гіперплазією без атипії та комплексною гіперплазією ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси; гіперплазія ендометрія; перименопауза; клітинний імунітет.

ВСТУП

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) є однією з пріоритетних проблем у практичній гінекології, що зумовлено високим ризиком малігнізації до 80 % випадків [1–5]. Схильність проліферації ендометрія до тривалого, рецидивного перебігу [6, 7], а за відсутності адекватного лікування – до гіперпластичних процесів ендометрія й розвитку злоякісних захворювань слизової оболонки матки [8–10] зумовлює актуальність проблеми. В окремих наукових роботах встановлено тісний взаємозв'язок між репродуктивною та імунною системами [11–18]. Однак дослідження у цій царині є малочисельними, а їх результати не є однозначними [19–21].

Розвиток вікових імунопатологічних станів характеризується зниженням загальної резистентності організму, який призводить до виникнення дифузної гіперплазії епітелію ендометрія, а потім і до появи вогнищевих проліферативів. Необхідно зазначити, що ступінь вираження проліферації залозистого епітелію матки тісно пов'язана з показниками імунітету: чим більше виражена дисфункція імунної системи, тим сильніше проявляється ГПЕ [6, 9, 22–24].

У низці наукових досліджень переконливо доведено той факт, що стан клітинного і гуморального імунітету є одним з основних чинників, що визначають перебіг захворювання, зокрема і раку ендометрія [17, 18, 20, 25, 26]. Результати досліджень останніх років показали, що стан Т- і В-ланок імунної системи у жінок із гіперплазією ендометрія характеризується зменшенням кількості й пригніченням функціональної активності Т-клітин; при атиповій гіперплазії – описана активація В-клітинної ланки імунітету, а зміни в системі Т-лімфоцитів були менш вираженими [22, 24, 26]. Потенційно важливу роль у формуванні новоутворень відіграють циркулюючі імунні комплекси, які є посередниками міжсистемних взаємодій, проте немає єдиної думки про ступінь їх участі в патогенезі гіперпластичних процесів ендометрія. Встановлення можливої ролі чинників імунної системи в

hyperplastic endometrial processes and a decrease in proliferative activity of lymphocytes in women with simple endometrial hyperplasia without atypia and a tendency to increase it in patients with simple atypical endometrial hyperplasia.

Conclusions. The study of cellular immunity in patients with various types of endometrial hyperplasia revealed an increase in small circulating immune complexes in all patients and an increase in the concentration of medium circulating immune complexes in patients with simple hyperplasia without atypia and complex endometrial hyperplasia.

Key words: hyperplastic processes; endometrial hyperplasia; perimenopausal; cellular immunity.

патогенезі ГПЕ та раку ендометрія привертає увагу науковців; проте комплексні імунологічні дослідження малочисельні, а їх результати суперечливі.

Метою дослідження було вивчити стан клітинного імунітету в пацієнтів із гіперпластичними процесами ендометрія.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено біопсійний матеріал та проаналізовано показники клітинного імунітету в 33 жінок перта менопаузального віку. Відповідно до патоморфологічних висновків першу групу склали 11 жінок із простою гіперплазією без атипії (ПГЕ) (33,3 %); другу групу – 2 жінки з простою атиповою гіперплазією (ПГЕА) (6,1 %); третю групу – 20 жінок із комплексною гіперплазією без атипії (КГЕ) (60,6 %). Контрольну групу (КГ) склали 12 жінок без ознак гіперплазії ендометрія.

Середній вік хворих першої групи – (48,8±1,3) року, другої групи – (56,5±3,5) року, третьої групи – (55,3±1,8) року та КГ – (50,2±1,5) року.

Патогістологічний діагноз верифікований клінічно та гістологічно з урахуванням класифікації гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) ВООЗ 1994 р. (згідно з протоколом, затвердженим наказом МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676) [7].

Проведено дослідження низки параметрів клітинного імунітету: визначення відносної та абсолютної кількості субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові, циркулюючих імунних комплексів, основних функціональних показників фагоцитуючих нейтрофільних лейкоцитів. Для визначення показників клітинного імунітету використовували сироватку венозної крові, забір якої проводили натще. Термін зберігання зразків був не більше 24 год при 2–8 °С.

Для оцінки клітинної ланки імунітету визначали кількісні показники субпопуляцій лімфоцитів у крові: Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+, CD8-) Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+), імунорегуляторний індекс (CD4+,

CD8-/CD4-, CD8+), цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), NK-клітини (CD3-, CD56+), В-лімфоцити (CD3-, CD19+), моноцити/макрофаги (CD14); загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45); функціональну активність імунних клітин/ЦВК: спонтанна, індукована; фагоцитарний індекс нейтрофілів, проліферативну активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А.; ЦІК (великі, середні, дрібні) – методом проточної цитофлуориметрії на цитофлуориметрі BD FACSCalibur (BD Biosciences, США).

Статистичне опрацювання отриманих кількісних даних здійснювали з використанням пакета програм «Microsoft® Office Excel 2013» та Statistica 10 з використанням параметричних і непараметричних критеріїв для об'єктивної оцінки достовірності отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Як впливає з даних, представлених у таблиці 1, найсуттєвіші зміни у хворих із гіперпластичними процесами ендометрія спостерігали у Т-клітинній ланці імунітету. Середній рівень CD3-лімфоцитів становив (49,12±1,38) % проти (70,5±2,16) % у КГ (p<0,001), за одночасного порушення імунорегуляторних клітин. Так, середній рівень CD4-лімфоцитів (Т-хелперів) був достовірно знижений і склав (29,94±1,01) % проти (38,5±1,33) % КГ (p<0,05), а середній вміст CD8-лімфоцитів (Т-кілерів/супресорів) був (19,73±0,44) % проти (29,43±0,84) % в КГ (p<0,001). Про порушення Т-клітинної ланки імунітету свідчило вірогідне зниження співвідношення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, який склав (1,63±0,07) проти (1,41±0,06) у жінок КГ.

Вивчення В-клітинної ланки імунітету в жінок загальної групи виявило значне підвищення вмісту цитотоксичних клітин до (10,01±0,61) % проти (14,5±1,9) % у КГ (p<0,05) та рівня CD16-лімфоцитів (натуральних кілерів), середній вміст яких складав (10,0±0,3) % проти (6,03±0,42) % у КГ (p<0,001). Спостерігали незначне зниження рівня CD19-лімфоцитів (В-клітин), що були в межах (7,85±0,33) % проти (9,7±0,81) % у КГ (p<0,05). Встановлено до-

стовірне зниження вмісту в крові CD14-лімфоцитів (макрофагів), що складали (5,65±0,13) %, та були майже вдвічі нижчими проти КГ (10,03±0,59) % (p<0,05).

Дослідження вмісту в крові NK-клітин не виявило їх кількісних змін у хворих жінок (9,43±0,52) проти (10,66±0,8) КГ.

Зміни відносної кількості популяцій та субпопуляцій лімфоцитів свідчать про розвиток вторинної імунологічної недостатності в даній групі хворих.

Проведений індивідуальний аналіз імунограм хворих жінок показав, що вторинний імунодефіцит (ІД) за відносним імуносупресорним варіантом відмічений у 5 (15 %) обстежених жінок, в 16 (49 %) пацієнок виявлено переважне зниження рівня CD8-лімфоцитів, унаслідок чого коефіцієнт CD4/CD8 мав тенденцію до зростання, що може свідчити про поступовий розвиток гіпосупресорного варіанта вторинної імунологічної недостатності.

У 12 (36 %) хворих виявлено пропорційне зменшення відносної кількості, як CD4- так і CD8-лімфоцитів, а імунорегулюючий індекс CD4/CD8 коливався в межах норми.

З метою поглибленого вивчення клітинної ланки неспецифічної резистентності організму в жінок пре- та менопаузального віку з гіперпластичними процесами ендометрія було вивчено показники фагоцитозу сегментоядерних нейтрофілів та вміст циркулюючих імунних комплексів.

Результати аналізу імунограм жінок загальної групи показали достовірне зниження фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів до (1,75±0,08) проти (2,56±0,04) КГ (p<0,001). Особливої уваги заслуговує зростання концентрації середніх (83,63±1,3) та дрібних (169,63±2,48) циркулюючих імунних комплексів у пацієнок із гіперплазією ендометрія, тоді як у КГ їх рівень складав (74,25±1,99) і (143,83±2,42) відповідно (p<0,001) (табл. 2).

Результати аналізу даних з таблиці 3 показали значне пригнічення активності Т-клітинної ланки імунітету в жінок із різними гістологічними типами гіперплазії ендометрія.

Таблиця 1. Поділ лімфоцитів за фенотипом у крові жінок із гіперпластичними процесами ендометрія, М±m

Фенотип лімфоцитів, %	Загальна група, n=33	Контрольна група, n=12
Т-лімфоцити (CD3+, CD19-)	49,12±1,38***	70,5±2,16
Т-хелпери/Т-індуктори (CD3+, CD19-)	29,94±1,01***	38,5±1,33
Т-супресори/Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+)	19,73±0,44***	29,43±0,84
Імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)	1,63±0,07*	1,41±0,06
Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+)	10,01±0,61***	6,03±0,42
NK-клітини (CD3-, CD56+)	9,43±0,52	10,66±0,8
В-лімфоцити (CD3-, CD19+)	7,85±0,33*	9,7±0,81
Моноцити/макрофаги (CD14)	5,65±0,13***	10,03±0,59
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45)	98,33±0,25	97,95±0,36

Примітка. Достовірність розбіжностей між показниками жінок загальної та контрольної груп: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблиця 2. Показники фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів та циркулюючих імунних комплексів у жінок із гіперпластичними процесами ендометрія, M±m

Фагоцитарна активність, циркулюючі імунні комплекси	Загальна група, n=33	Контрольна група, n=12
Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест: спонтанна	98,06±1,98	98,33±3,18
Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест: індукована	279,06±6,72	278,16±11,47
Фагоцитарна активність нейтрофілів НСТ-тест: фагоцитарний індекс	1,75±0,08***	2,56±0,04
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном Кон. А	1,45±0,02	1,6±0,07
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, великі)	8,57±0,57	8,25±0,52
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, середні)	83,63±1,3***	74,25±1,99
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, дрібні)	169,63±2,48***	143,83±2,42

Примітка. Достовірність розбіжностей між показниками у жінок загальної та контрольної груп: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблиця 3. Відносний вміст лімфоцитів крові у жінок із різними типами гіперплазії ендометрія, M±m

Фенотип лімфоцитів	Перша група, n=11	Друга група, n=2	Третя група, n=20	Контрольна група, n=12
T-лімфоцити (CD3+, CD19-)	51,96±3,28 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,001	44,65±1,15 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,001	48±1,34 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ <0,001	70,5±2,16
T-хелпери/T-індуктори (CD3+, CD19-)	31,66±2,19 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,05	34,35±6,85 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05	28,56±0,96 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ <0,001	38,5±1,33
T-супресори/T-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+)	20,8±0,81 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,001	18,1±2,3 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,001	19,3±0,51 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ <0,001	29,43±0,84
Імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8-/CD4-, CD8+)	1,63±0,16 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05	1,95±0,15 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,01	1,6±0,07 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	1,41±0,06
Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+)	9,8±1,01 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,01	9,55±3,95 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05	10,18±0,82 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ <0,001	6,03±0,42
NK-клітинини (CD3-, CD56+)	8,79±0,84 p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05	6,3±0,5 p ₂₋₁ <0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	10,1±0,67 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₄ >0,05	10,66±0,8
B-лімфоцити (CD3-, CD19+)	8,07±0,41 p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05	10,7±0,1 p ₂₋₁ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ >0,05	7,45±0,46 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ <0,001 p ₃₋₄ <0,05	9,7±0,81
Моноцити/макрофаги (CD14)	5,76±0,27 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,001	6,3±0,2 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,001	5,52±0,16 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ <0,01 p ₃₋₄ <0,001	10,03±0,59
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45)	98,14±0,41 p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05	97±1,4 p ₂₋₁ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ >0,05	98,57±0,33 p ₃₋₁ >0,05 p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₄ >0,05	97,95±0,36

Примітка. Достовірність розбіжностей між показниками: p_{1,2,3-4} – жінок з клінічних груп та групи контролю, p_{1,2,1-3,2-3} – жінок при різних типах гіперплазії.

Результати дослідження свідчать, що середній рівень відносної кількості CD3-лімфоцитів був суттєво знижений у всіх обстежених жінок та не залежав від гістологічного варіанта гіперплазії ендометрія, так у групі з простою гіперплазією без атипії він складав $(51,96 \pm 3,28)$ %, у пацієток із простою атиповою гіперплазією знаходився на рівні $(44,65 \pm 1,15)$ %, а у групі з комплексною гіперплазією без атипії цей показник становив $(48 \pm 1,34)$ %, що достовірно нижче за дані КГ – $(70,5 \pm 2,16)$ % ($p < 0,001$).

Відносний вміст CD3-лімфоцитів у жінок першої групи складав $(31,66 \pm 2,19)$ %, у другій – $(34,35 \pm 6,85)$ % та $(28,56 \pm 0,96)$ % у третій групі – проти $(38,5 \pm 1,33)$ % у здорових ($p < 0,001$).

Вміст CD8-лімфоцитів був також значно нижчим у всіх групах хворих жінок та знаходився на рівні $(20,8 \pm 0,81)$ % у першій групі, $(18,1 \pm 2,3)$ % – у другій та $(19,3 \pm 0,51)$ % у третій групі, проти КГ $(29,43 \pm 0,84)$ % ($p < 0,05$).

Статистично достовірної відмінності між середніми показниками відносної кількості CD3-лімфоцитів, CD8-лімфоцитів та співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів (CD4/CD8) залежно від виду гіперплазії ендометрія не виявлено.

Аналіз вмісту цитотоксичних клітин показав їх достовірне зростання у жінок із простою гіперплазією без атипії до $(9,8 \pm 1,0)$ та у хворих із комплексною гіперплазією без атипії до $(10,18 \pm 0,82)$ проти КГ $(6,03 \pm 0,42)$ ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Проте у пацієток із простою атиповою гіперплазією вміст натуральних кілерів знижувався і становив $(6,3 \pm 0,5)$ проти $(10,66 \pm 0,8)$ % КГ ($p < 0,001$).

Аналіз В-клітинної ланки імунітету показав тенденцію до зростання вмісту CD19-лімфоцитів у жінок другої групи $(10,7 \pm 0,1)$ % та їх достовірне зниження у хворих першої $(8,07 \pm 0,41)$ % та третьої груп до $(7,45 \pm 0,46)$ % проти КГ $(9,7 \pm 0,81)$ % ($p < 0,05$).

Встановлено суттєве зниження вмісту макрофагів у крові жінок із гіперплазією ендометрія, який склав $(5,76 \pm 0,27)$ % у пацієток з простою гіперплазією без атипії, у хворих із простою атиповою гіперплазією – $(6,3 \pm 0,2)$ % та $(5,52 \pm 0,16)$ % у жінок із комплексною гіперплазією без атипії проти $(10,03 \pm 0,59)$ % у КГ.

Результати індивідуального аналізу імунограм хворих із гіперпластичними процесами ендометрія показали, що у жінок з простою атиповою гіперплазією має місце суттєве зниження рівня CD4-лімфоцитів, що зумовило тенденцію до зниження коефіцієнта CD4/CD8, і вказує на розвиток імуносупресорного варіанта вторинної імунологічної недостатності.

У пацієток із простою гіперплазією без атипії та комплексною гіперплазією без атипії виявлено пропорційне зменшення відносної кількості, як CD4- так і CD8-лімфоцитів, а імуnoreгулюючий індекс CD4/CD8 коливався у межах норми.

У 18,2 % пацієток із простою гіперплазією без атипії був імуносупресорний варіант вторинної імунологічної недостатності, в 27,3 % – гіпосупресорний варіант. У решти (54,5 %) пацієток виявлено пропорційне зменшення відносної кількості як CD4-, так і CD8-лімфоцитів, а імуnoreгулюючий індекс CD4/CD8 коливався в межах норми.

При індивідуальному аналізі імунограм у пацієток із комплексною гіперплазією ендометрія в 15 % переважало зниження рівня клітин CD4-лімфоцитів, унаслідок чого коефіцієнт CD4/CD8 мав тенденцію до зменшення. В 10 % хворих відмічали гіпосупресорний варіант вторинної імунологічної недостатності, а в більшості хворих імуnoreгулюючий індекс CD4/CD8 був у межах норми.

Порушення функції імунітету знайшло своє відображення у змінах показників фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів та вмісті циркулюючих імунних комплексів. У всіх жінок із гіперпластичними процесами ендометрія спостерігали різке зниження фагоцитарного індексу нейтрофілів – до $(1,88 \pm 0,18)$ у жінок першої групи, $(1,7 \pm 0,1)$ – другої та $(1,69 \pm 0,08)$ – у пацієток третьої груп проти $(2,56 \pm 0,04)$ КГ. Також необхідно відмітити зниження проліферативної активності лімфоцитів до $(1,37 \pm 0,02)$ у жінок із простою гіперплазією ендометрія без атипії та тенденцію до її підвищення у хворих із простою атиповою гіперплазією $(1,74 \pm 0,1)$ на відміну від КГ $(1,6 \pm 0,07)$ ($p < 0,01$).

Результати аналізу концентрації циркулюючих імунних комплексів показали зростання середніх ЦІК у хворих першої та третьої груп до $(85,45 \pm 1,94)$ та $(82,95 \pm 1,85)$ відповідно проти $(74,25 \pm 1,99)$ у КГ ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Проте вміст дрібних ЦІК був достовірно збільшеним у всіх пацієток, незалежно від типу гіперплазії, та складав $(170,9 \pm 4,95)$ у хворих із простою гіперплазією ендометрія без атипії, $(181,5 \pm 6,5)$ – з простою атиповою гіперплазією та $(167,75 \pm 2,96)$ – у пацієток з комплексною гіперплазією без атипії на відміну від показників КГ $(143,83 \pm 2,42)$ ($p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

1. У жінок із гіперпластичними процесами ендометрія виявлено виражені порушення в імунологічному гомеостазі, які проявлялися Т-лімфоцитопенією, дисбалансом субпопуляційного вмісту Т-клітин, здебільшого за рахунок зниження циркулюючих Т-хелперів/індукторів, що супроводжувалось зниженням коефіцієнта CD4/CD8 та свідчило про формування вторинного імунодефіциту.

2. Суттєвих відмінностей між середніми показниками відносної кількості CD3-лімфоцитів, CD8-лімфоцитів та співвідношенням Т-хелперів/Т-супресорів (CD4/CD8) залежно від виду гіперплазії ендометрія не виявлено.

3. Результати індивідуального аналізу імунограм хворих із гіперпластичними процесами ендометрія

метрія показали, що у жінок із простою гіперплазією без атипії імунodefіцит перебігав за гіпосупресорним типом, у хворих з простою атиповою гіперплазією проявлявся більшою мірою імуносупресією, а у жінок із комплексною гіперплазією ендометрія спостерігалось переважно пропорційне зниження імунорегулюючого індексу CD4/CD8.

4. Порушення функції імунітету виявлялося в різкому зниженні фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів у всіх пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія та зниженні пролі-

феративної активності лімфоцитів у жінок із простою гіперплазією ендометрія без атипії й тенденцією до її підвищення у хворих з простою атиповою гіперплазією.

5. У результаті дослідження клітинної ланки імунітету в жінок із різними видами гіперплазії ендометрія виявлено зростання дрібних циркулюючих імунних комплексів в усіх обстежених та збільшення концентрації середніх циркулюючих імунних комплексів у хворих із простою гіперплазією без атипії та комплексною гіперплазією ендометрія.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Факторы локального иммунитета при раке эндометрия и миоме матки / Е. Златник, И. Никитин, В. Никитина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 65–78.
2. Вихляева Е. Гиперпластические процессы эндометрия / Е. Вихляева // Руководство по эндокринной гинекологии. – МИА, 2002. – № 1. – С. 603–710.
3. Мініна О. Проліферативні процеси ендометрію у жінок у постменопаузі: оптимізація діагностики, лікування та реабілітації / О. Мініна // Здоровье женщины. – 2018. – № 4. – С. 71–74.
4. Каркусова А. В. Гиперплазия эндометрия – проблема XXI века / А. В. Каркусова, И. Р. Гудиева // Молодой ученый. – 2019. – № 5. – С. 57–61.
5. Slyva A. Endometrial hyperplastic processes in perimenopausal women. Clinical and anamnestic analysis by using neural network clustering / A. Slyva // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9 (8). – P. 1014–1024. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3459694>.
6. Корнієнко С. М. Патологія ендометрію та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці / С. М. Корнієнко // ScienceRise. Medical science. – 2017. – No 6. – P. 37–42.
7. Слива А. Ф. Клініко-епідеміологічні аспекти гіперпластичних процесів ендометрію жінок в перименопаузальному періоді / А. Ф. Слива, П. Р. Сельський, В. В. Слива // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2015. – Т. 15, вип. 4. – С. 201–204.
8. Bruchim I. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches / I. Bruchim, R. Sarfstein, H. Werner // Frontiers in Endocrinology. – 2014. – Vol. 5. – P. 76–82.
9. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / V. Chandra, J. J. Kim, D. M. Benbrook, A. Dwivedi // Journal of Gynecologic Oncology. – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 8–15.
10. Kim J. J. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer / J. J. Kim, T. Kurita, S. E. Bulun // Endocrine Reviews. – 2013. – Vol. 34 (1). – P. 130–162.
11. Lacey J. V. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma / J. V. Lacey // Maturitas. – 2009. – Vol. 63, Issue 1. – P. 39–44.
12. Цубанова Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия. Возможности коррекции натуропатическими препаратами / Н. А. Цубанова, А. В. Барская, Т. Д. Губченко // Здоровье женщины. – 2017. – № 4. – С. 47–53.
13. Ткаченко Л. В. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – вып 3 (47). – С. 9–16.
14. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. П. Унанян, Е. Л. Муйжнек. – М.: ИД МЕДПРАКТИКА М, 2011. – 468 с.
15. Шешукова Н. А. Гиперплазия эндометрия / Н. А. Шешукова, И. О. Макаров, М. Н. Фомина // Акуш. и гин. – 2011. – № 4. – С. 16–21.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia / RCOG / BSGE Green-top Guidelaine. 2016. February, 67.
17. Факторы локального иммунитета при раке эндометрия и миоме матки / Е. Ю. Златник, И. С. Никитин, В. П. Никитина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
18. Пашов А. И. Особенности иммунного статуса больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли / А. И. Пашов, В. Б. Цхай, Н. И. Камзалакова // Вестн. НГУ им. Н. И. Лобачевского. – 2004. – Вып. 2. – С. 55–58.
19. Янченко О. С. Особенности иммунного статуса больных миомой матки и раком эндометрия / О. С. Янченко, Е. Ю. Конторщикова, К. А. Шахова [и др.] // Вестн. НГУ им. Н. И. Лобачевского. – 2012. – Вып. 2–3. – С. 300–303.
20. Нинкина Г. Н. Особенности гормонального и иммунного статуса больных с гиперпластическими процессами эндометрия / Г. Н. Нинкина, В. Е. Вольф // Акушерство и гинекология. – 2004. – С. 24–26.
21. Acmaz G. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women—a high risk group? Asian / G. Acmaz, H. Aksoy, E. Albayrak // Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, No. 1. – P. 195–198.
22. Пономаренко И. В. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / И. В. Пономаренко, Н. А. Демакова, О. Б. Алтухова // Научные ведомости БелГУ. – 2016. – № 19(240), вып. 35. – С. 17–22.
23. Чехоева А. Н. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций: обзор литературы / А. Н. Чехоева, Г. М. Габараев, М. Д. Бароева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 4. – С. 55–57.

24. Леваков С. А. Молекулярно-биологические профили гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, А. Г. Кедрова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 76–81.

REFERENCES

1. Zlatnik E, Nikitin I, Nikitina B, Novikova I, Kravtsova O. Local immunity factors in endometrial cancer and uterine myoma. [Факторы локального иммунитета при раке эндометрия и миоме матки] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4: 65-78. Russian.

2. Vikhlyaeva E. Hyperplastic processes of the endometrium. *Guid endocrine gynecology*. [Гиперпластические процессы эндометрия] MIA; 2002. Russian.

3. Minina O. Proliferative processes for postmenopausal women: optimization of diagnostics, recovery and rehabilitation. [Проліферативні процеси ендометрію у жінок у постменопаузі: оптимізація діагностики, лікування та реабілітації]. *Zdorovye zhenshchiny*. 2018;4: 71-4. Ukrainian.

4. Karkusova AV, Gudiev IR. Endometrial hyperplasia – a problem of the XXI century [Гиперплазия эндометрия — проблема XXI века]. *Molodoy uchenyy*. 2019;5: 57-61. Russian.

5. Slyva AF. Endometrial hyperplastic processes in perimenopausal women. Clinical and anamnestic analysis by using neural network clustering. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(8): 1014-24. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3459694>.

6. Kornienko S. Pathology of the endometrium and reproductive profile of women in late reproductive and premenopausal age. [Патологія ендометрію та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці] *ScienceRise. Medical Science*. 2017;6: 37-42. Ukrainian.

7. Slyva AF, Selsky PR, Slyva VV. Clinical and epidemiological aspects of hyperplastic processes of women's endometrium in the perimenopausal period. [Клініко-епідеміологічні аспекти гіперпластичних процесів ендометрію жінок в перименопаузальному періоді]. *Aktualni prob such med*. 2015;15(4): 201-4. Ukrainian.

8. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;5: 76-82.

9. Chandra V, Kim J, Benbrook D, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016;27(1): 8-15.

10. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1): 130-62.

11. Lacey JV. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1): 39-44.

12. Tsubanova NA, Barskaya AV, Hubchenko TD. Hyperplastic processes of the endometrium. Possibilities of correction by naturopathic drugs. [Гиперпластические процессы эндометрия. Возможности коррекции натуропатическими препаратами]. *Zdorovye zhenshchiny*. 2017;4: 47-53. Russian.

25. Берлев И. В. Рак эндометрия / И. В. Берлев, Л. М. Бернштейн. – М. : Эко-вектор, 2017. – 263 с.

26. Amiraslanov A. T. Risk factors and prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia /A. T. Amiraslanov, S. I. Safarova // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 12 (2). – P. 7–11.

13. Tkachenko LV, Sviridova NI. Hyperplastic processes of the endometrium in perimenopause: a modern view of the problem. [Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему] *Vestnik VolgGMU*. 2013;3(47): 9-16. Russian.

14. Kiselev VI, Sidorova IS, Unanyan AP, Muzyhnek EL. Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice. [Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика] Moscow: ID MEDPRAKTIKA. 2011. Russian.

15. Sheshukova NA, Makarov IO, Fomina MN. [Endometrial hyperplasia]. *Akush. i gin*. 2011;4: 16-21. Russian.

16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia. RCOG. BSGE Green-top Guidelaine. 2016.

17. Zlatnik EYu, Nikitin IS, Nikitina VP, Novikova IA, Kravtsova OE, Bakhtin AV, Selyutina ON. Factors of local immunity in cancer endometrium and uterine myoma. [Факторы локального иммунитета при раке эндометрия и миоме матки] *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;4. Russian.

18. Pashov AI, Tskhay VB, Kamzalakova NI. Features of the immune status of patients with endometrial cancer depending on the degree of tumor differentiation. [Особенности иммунного статуса больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки опухоли] *Vestn. NGU im. N.I. Lobachevskogo*. 2004;2: 55-8. Russian.

19. Yanchenko OS, Kontorshchikova EYu, Shakhova KA. Features of the immune status of patients with uterine myoma and endometrial cancer. [Особенности иммунного статуса больных миомой матки и раком эндометрия] *Vestn. NGU im. N.I. Lobachevskogo*. 2012;2(3): 300-3. Russian.

20. Ninkina GN, Wolf VE. Features of the hormonal and immune status of patients with endometrial hyperplastic processes [Особенности гормонального и иммунного статуса больных с гиперпластическими процессами эндометрия] *Akush. i gin*. 2004; 24-26. Russian.

21. Asmaz G, Aksoy H, Albayrak E. Evaluation of endometrial precancerous lesions in postmenopausal obese women—a high risk group? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1): 195-8.

22. Ponomarenko IV, Demakova NA, Altukhova OB. Molecular mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes. [Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия] *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2016;19(35): 17-22. Russian.

23. Chekhoeva AN, Gabaraev GM, Baroeva MD. Clinical and diagnostic aspects and therapeutic tactics

of endometrial hyperplastic processes from modern perspectives (literature review). [Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций.] Vestnik novyikh meditsinskikh tehnologiy. 2019;4: 55-7. Russian.

24. Levakov SA, Sheshukova NA, Kedrova AG. [Molecular biological profiles of endometrial hyperplasia and

endometrial intraepithelial neoplasia]. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2018;14(2): 76-81. Russian.

25. Berlev IV, Bernstein LM. Endometrial cancer. [Пак эндометрия] Moscow: Eco-vector; 2017. Russian.

26. Amiraslanov AT, Safarova SI. Risk factors and prognostic indicators of atypical endometrial hyperplasia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019;12(2): 7-11.

Отримано 04.11.19