

Роль імунологічних порушень у патогенезі доброякісної дисплазії грудних залоз у жінок репродуктивного віку

С.Є. Гладенко

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ

Метою дослідження було вивчення сучасних імунологічних аспектів доброякісної дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) у жінок репродуктивного віку.

Обстежено 90 пацієнток віком від 22 до 45 років, яких було розподілено на три групи по 30 жінок. До 1-ї групи (група контролю) увійшли жінки без патології в ГЗ, до 2-ї групи – пацієнтки з дифузною формою ДДГЗ, до 3-ї групи – пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ. До комплексу проведених досліджень було включено клінічні, імунологічні та статистичні методи.

Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку ДДГЗ належать наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, куріння, раннє менархе, порушення менструального циклу, міома матки і аденоміо-зу, штучне або мимовільне переривання вагітності. Проведене дослідження продемонструвало, що імунологічні детермінанти відіграють істотну роль і є чинниками ризику й ініціальною ланкою патогенезу доброякісної патології ГЗ. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: доброякісна дисплазія грудних залоз, патогенез, імунологія.

Проблема жіночого здоров'я включає широкий спектр вивчення різних сторін життя жінки – психологічного й ендокринного статусу, стан статевих органів, грудних залоз (ГЗ) [1–3].

У умовах сьогодення спостерігається підвищений інтерес до вивчення різних аспектів розвитку патології ГЗ, обумовлений підвищенням частоти доброякісних і злоякісних захворювань даної локалізації. Доброякісні дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) є лідерами за частотою виникнення і спостерігаються у 20–80% жінок репродуктивного віку [4–5].

За даними різних авторів, до 92% жінок репродуктивного віку страждають на дисплазію ГЗ [1–7]. Не дивлячись на те, що дисгормональна природа захворювань ГЗ не викликає сумнівів, дані світової літератури про патогенез різні. Зокрема існують інші думки про чинники, що сприяють розвитку мастопатії:

- порушення процесів апоптозу,
- дисбаланс імунної системи,
- стан рецепторного апарату тощо [1–7].

Водночас захворювання ГЗ часто спостерігаються у жінок з овуляторними циклами і непорушеною репродуктивною функцією. В даному випадку вирішальну роль у виникненні патології ГЗ відіграє не абсолютна величина гормонів у плазмі крові, а стан рецепторів статевих стероїдів у тканині залози, оскільки стан рецепторного апарату визначає виникнення патологічного процесу [4, 5].

Протягом багатолітніх досліджень визначена структура гінекологічної захворюваності жінок з ДДГЗ, виділені чинники ризику розвитку гіперпластичних процесів ГЗ, встановлений характер змін ГЗ у жінок з різними гінекологічними захворюваннями [1, 3, 6]. Однак на сучасному етапі недостатньо вивчені саме імунологічні аспекти ДДГЗ.

Мета дослідження: вивчити сучасні імунологічні аспекти ДДГЗ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети обстежено 90 пацієнток віком від 22 до 45 років, яких було розподілено на три групи по 30 жінок:

- 1-а група (група контролю) – жінки без патології ГЗ;
- 2-а група – пацієнтки з дифузною формою ДДГЗ;
- 3-я група – пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ.

Критерії включення до 1-ї групи:

- відсутність скарг,
- відсутність клінічних проявів,
- відсутність патологічного процесу під час клінічного обстеження.

Критерії включення до 2-ї і 3-ї груп:

- наявність скарг на біль,
- ущільнення в ГЗ,
- виділення із сосків;
- відсутність клінічних проявів, при обстеженні яких виявилися патологічні зміни в ГЗ.

Усіх пацієнток було обстежено за спеціально розробленою програмою.

Було вивчено гінекологічний і мамологічний статус – єдиний скринінг клініко-ендокринологічних та ехографічних показників.

З метою вивчення сироваткової імунореактивності застосовано метод «ЕЛІ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology), заснований на стандартному імуноферментному аналізі. Цей метод ґрунтується на визначенні вмісту ембріотропних антитіл в крові жінок.

Згідно із сучасними підходами, кордони «нормальної імунореактивності» знаходяться у межах від -15% до +40% оптичної щільності від сироватки-еталону (класифікаційна група K1). Вміст ембріональних антитіл (e-AT) у даному діапазоні є оптимальним. Для оцінювання отриманих результатів застосовували ранжирування. В разі, якщо інтенсивність реакції досліджуваної сироватки з будь-яким з чотирьох білків-антигенів виходить за межі групи:

- K1, але становить не менше -25% і не більше +65% по відношенню до реакції сироватки-еталону, дана сироватка належить класифікаційної групи K2 (слабкі відхилення);
- K1 і K2, але становить не менше -45% і не більше +100% по відношенню до реакції сироватки-еталону, дана сироватка належить до класифікаційної групи K3 (помірні відхилення);

- K1, K2 і K3, але становить не менше -65% і не більше +150% по відношенню до реакції сироватки-еталону, дана сироватка належить до класифікаційної групи K4 (значні відхилення);
- K1, K2, K3 і K4, але становить не менше -75% і не більше +200% по відношенню до реакції сироватки-еталону, дана сироватка належить до класифікаційної групи K5 (різкі відхилення);
- K1, K2, K3, K4 і K5, сироватка належить до класифікаційної групи K6 («ексцесивні відхилення», згідно з класифікацією).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз багаточисельних клініко-анамнестичних даних пацієнток з ДДГЗ виявив наступні особливості.

Вік пацієнток з ДДГЗ у 86,7% випадків припадав на пізній репродуктивний період. Більшість обстежених жінок входили у вікову категорію 41–45 років. Вік жінок з дифузною формою ДДГЗ вище за такий у пацієнток з вузловими формами ДДГЗ на 2,1±0,2 року.

Висока частота екстрагенітальної патології у всіх групах свідчить про низький індекс здоров'я пацієнток. Під час аналізу соматичного здоров'я виявлено, що жінки з обстежених пацієнток мала одне або декілька хронічних екстрагенітальних захворювань. Порушення жирового обміну спостерігалось більш ніж у половини досліджуваних (56,7%), 26,7% жінок страждали ожирінням, що свідчить про наявність у цих жінок відносної гіперестрогенії. У групі з вузловою формою ДДГЗ пацієнток з нормальною масою тіла спостерігалось в два рази більше, ніж у групі з дифузною формою ДДГЗ ($p<0,05$).

Більшість обстежуваних жінок мали в анамнезі хронічні захворювання печінки і травного тракту. У кожній п'ятій пацієнтки (20,0%) діагностовано захворювання сечовивідних шляхів. У середньому індекс соматичного здоров'я набагато вище у пацієнток групи контролю. Біля третини (30,0%) досліджуваних жінок курити. Більше інших курили пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ. Можна передбачити, що хронічні екстрагенітальні захворювання і куріння зумовлюють розвиток доброякісних дисплазій ГЗ.

Аналіз менструальної і генеративної функції продемонстрував, що раннє менархе, порушення менструального циклу достовірно частіше спостерігалися у пацієнток групи з дифузною формою ДДГЗ. Слід зазначити, що у пацієнток даної групи міома матки спостерігалася у 3 рази частіше, а гіперпластичні процеси ендометрія – у 5 разів частіше, ніж в групі контролю. Отримані в результаті проведеного аналізу дані дозволяють проводити паралелі в патогенезі ДДГЗ, міоми матки і гіперпластичних процесів ендометрія.

Менше половини пацієнток групи контролю мали в анамнезі штучні переривання вагітності. У групах з наявністю ДДГЗ у 2/3 пацієнток фіксували в анамнезі один і більше абортів, що, можливо, несприятливо вплинуло на стан ГЗ.

Аналіз методів контрацепції довів, що комбіновані оральні контрацептиви застосовували 6,7% пацієнток з ДДГЗ. У групі контролю цей показник був у 3 рази вище (23,3%).

Під час аналізу лактаційної функції було виявлено короткий час лактації або відсутність лактації більше, ніж у половини пацієнток з ДДГЗ.

Особливу увагу в дослідженні приділено гінекологічному статусу пацієнток. У структурі гінекологічних захворювань домінували доброякісні захворювання шийки матки, міома матки, аденоміоз, запальні захворювання органів малого таза. Ек-

топія шийки матки в анамнезі або під час обстеження була виявлена більше ніж у половини пацієток з ДДГЗ, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у пацієток групи контролю. Міома матки і аденоміоз спостерігалися у 30,0% пацієток з ДДГЗ, що у три рази частіше, ніж у пацієток групи контролю. Під час вивчення гінекологічної захворюваності були виявлені сильні корелятивні залежності гіперпластичних процесів ендометрія від віку $r = 0,95$ і захворювань шийки матки від запальних захворювань вульви і піхви $r = 1,0$.

Отже, до чинників ризику розвитку ДДГЗ належать:

- наявність хронічних екстрагенітальних захворювань,
- куріння,
- раннє менархе,
- порушення менструального циклу,
- міома матки,
- аденоміоз,
- штучне або мимовільне переривання вагітності.

За результатами ЕЛІ-П-тесту всіх пацієток було розподілено на три групи:

- гіпореактивний аналіз крові,
- нормореактивний аналіз крові,
- гіперреактивний.

Аналіз сироваткової реактивності продемонстрував, що порушення в імунологічному статусі були виявлені у переважній кількості пацієток (80–91%). Водночас у більшості спостережень вміст ембріотропних аутоантитіл був знижений. Найбільш характерним для пацієток з ДДГЗ були поєднані зміни у вмісті антитіл до білка S-100. Вміст антитіл до білка був знижений у 82% випадків, тобто у всіх гіпореактивних пацієток.

У групі контролю було виявлено найбільшу кількість нормореактивних пацієток (32,4%). Але і в цій групі у більшості пацієток вміст ембріотропних антитіл у сироватці крові був зниженим (62,5%). У даній групі наголошувалися поєднані відхилення показників рівня е-АТ до білків АСВР 14/18 і МР-65, причому як у бік зниження, так і в бік підвищення. Діапазон значень становив від -35% до -70%, у разі підвищеної продукції е-АТ – від +42% до +180%. Ізольоване підвищення е-АТ у даній групі зустрічалося в два рази рідше, ніж у групах з ДДГЗ.

У групі з дифузною формою ДДГЗ нормореактивних пацієток виявилось в два рази менше, ніж в інших групах (9,3%). Так само в цій групі виявилася найбільша кількість пацієток з підвищеним рівнем ембріотропних аутоантитіл (11,6%). Аналіз ступеня відхилення показників рівня е-АТ продемонстрував, що найбільш сильні відхилення кількостей ембріотропних аутоантитіл спостерігаються у пацієток з дифузною формою ДДГЗ. Діапазон значень рівня реакцій з білками АСВР 14/18, S-100 у випадках зниженої продукції е-АТ становив від -72% до -142%, а при підвищеній продукції коливався від +52% до +228%.

У пацієток з вузловою формою ДДГЗ у більшості фіксували знижений вміст Е-АТ (70,0%>). У цій групі відзначені часті поєднані зміни у вмісті антитіл, пацієтки виявилися гіпореактивними до білка МР-65, АСВР 14/18 і гіперреактивними до білка S-100.

Гіпореактивний стан імунітету пояснюється підвищеним антитілоутворенням, що свідчить про персистенцію хронічної інфекції. У більшості пацієток дуже високий коефіцієнт гінекологічної захворюваності (1,8), а індекс соматичного здоров'я низький навіть у групі контролю. Пацієнтки групи контролю достовірно частіше, ніж

пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ були нормореактивні, але і в цій групі у 62,5% пацієнток знижена продукція е-АТ.

Більшість жінок з гінекологічною патологією належали до категорії гіпореактивних. У жінок з кістами яєчників у 100% була знижена продукція е-АТ. У розподілі інших гінекологічних захворювань достовірних відмінностей виявлено не було.

Проведений аналіз продемонстрував, що розвиток будь-яких захворювань супроводжується стійкими змінами синтезу і розпаду молекулярних компонентів клітин тіла. Ці кількісні зміни молекулярного складу спостерігаються в змінах сироваткового вмісту відповідних аутоантитіл. Для виявлення специфічних імунних змін, здатних впливати на діяльність клітин різних типів, що визначають функціональну активність різних органів і тканин, було застосовано методи групи ЕЛІ-П-Тест. У переважної більшості пацієнток з наявністю патології в ГЗ спостерігався гіпореактивний стан імунітету (73,9%), який пояснюється підвищенням антитілоутворенням, що свідчить про персистенцію хронічної інфекції і наявність хронічного захворювання.

Нормореактивними виявилися лише кожна п'ята пацієнтка групи контролю і лише кожна десята пацієнтка групи з дифузною формою ДДГЗ. Проведене дослідження довело, що імунологічні детермінанти відіграють істотну роль і є чинниками ризику й ініціальною ланкою патогенезу ДДГЗ.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику доброякісної дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) належать наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, куріння, раннє менархе, порушення менструального циклу, міома матки і аденоміоз, штучний або мимовільний переривання вагітності.

Проведене дослідження продемонструвало, що імунологічні детермінанти відіграють істотну роль і є чинниками ризику й ініціальною ланкою патогенезу ДДГЗ. Отримані результати слід враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Роль иммунологических нарушений в патогенезе доброкачественной дисплазии грудных желез у женщин репродуктивного возраста **С.Е. Гладенко**

Целью исследования было изучение современных иммунологических аспектов доброкачественной дисплазии грудных желез (ДДГЖ) у женщин репродуктивного возраста.

Были обследованы 90 пациенток в возрасте от 22 до 45 лет, которых распределили по трем группам по 30 женщин. В 1-ю группу (группа контроля) вошли женщины без патологии в ГЖ, во 2-ю группу – пациентки с диффузной формой ДДГЖ, в 3-ю группу – пациентки с узловой формой ДДГЖ. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, иммунологические и статистические методы.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что к факторам риска развития ДДГЖ можно отнести наличие хронических экстрагенитальных заболеваний, курение, раннее менархе, нарушения менструального цикла, миомы матки и аденомиоза, искусственное или самопроизвольное прерывание беременности. Проведенное исследование продемонстрировало, что иммунологические детерминанты играют существенную роль и являются факторами риска и инициальным звеном патогенеза доброкачественной патологии ГЖ.

Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия грудных желез, патогенез, иммунология.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Role imunological aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age

S.E. Gladenko

Research objective – to study modern imunologic aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age.

Were surveyed 90 patients aged from 22 till 45 years which are divided into 3 groups on 30 women: 1 group - group of control - the woman without pathology in mammary glands. The 2nd group included patients with diffuse form of good-quality dysplasia of mammary glands. The 3rd group was made by patients with a nodal form of a good-quality dysplasia of mammary glands. The complex the researches included clinical, imunologic and statistical methods.

Results of the conducted researches testify that it is possible to refer existence of chronic extra-genital diseases, smoking, an early menarche to risk factors of development of a good-quality dysplasia of mammary glands, disturbances of a menstrual cycle, hysteromyoma and an adenomyosis, an artificial or spontaneous abortion. The research conducted by us proved that immunologic determinants play an essential role and are risk factors and an initial link of pathogenesis of benign pathology of mammary glands.

The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Keywords: *good-quality dysplasia of mammary glands, pathogenesis, immunology.*

Відомості про автора

Гладенко Світлана Євгеніївна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 5. *E-mail:* prorre-first@nmapo.edu.ua

Сведения об авторе

Гладенко Светлана Евгеньевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. *E-mail:* prorre-first@nmapo.edu.ua

Information about the author

Gladenko Svitlana E. – Department of obstetrics, gynaecology and perinatology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, 01011, Kyiv, 5 Arsenalna Str. *E-mail:* prorre-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. 2018. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. Львів: Простір-М: 224.
2. Hammad AE. 2016. Women and health security. *Wld Hlth Statist. Quart.* 49(2):74-7.
3. Вольф М. фон, Шуте П. 2017. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина, пер.с нем.под ред. ЕН Андреевой. М.: МЕДпресс-информ: 512.
4. Радзинский ВЕ. 2011. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие. М.: РУДН: 727.
5. Запорожан ВМ та ін. 2018. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник. К.: ВСВ Медицина: 1032.
6. Корнацька АГ, Татарчук ТФ, Дубенко ОД. 2017. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. Київ: 271.
7. Бабаева НА, Ашрафян ЛА, Антонова ІБ, Алешикова ОІ, Івашина СВ. 2017. Роль гормональних порушень в канцерогенезі опухолей жіночої репродуктивної системи. Акушерство і гінекологія: новості, висновки, навчання. 1:76-82.