

# Імунологічні аспекти доброякісної дисплазії грудних залоз у жінок репродуктивного віку

С.Є. Гладенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення сучасних імунологічних аспектів доброякісної дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) у жінок репродуктивного віку.  
**Матеріали та методи.** Обстежено 90 пацієток віком від 22 до 45 років, яких було розподілено на три групи по 30 жінок: 1-а група (група контролю) – жінки без патології ГЗ. До 2-ї групи увійшли пацієтки з дифузною формою ДДГЗ. У 3-ю групу увійшли пацієтки з вузловою формою ДДГЗ. До комплексу проведених досліджень було включено клінічні імунологічні та статистичні методи.

**Результати.** Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку ДДГЗ можна віднести наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, куріння, раннє менархе, порушення менструального циклу, міому матки і аденоміоз, штучне або мимовільне переривання вагітності. Проведене дослідження довело, що імунологічні детермінанти відіграють істотну роль, є чинниками ризику та ініціальною ланкою патогенезу доброякісної патології ГЗ.

**Заключення.** Отримані результати слід враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** доброякісна дисплазія грудних залоз, клініка, імунологія.

## Immunological aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age

S.E. Gladenko

**The objective:** to study modern immunologic aspects of good-quality dysplasia of mammary glands at women of reproductive age.

**Materials and methods.** 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, immunologic and statistical methods.

**Results.** Results of the conducted researches testify that it is possible to refer existence of chronic extragenital diseases, smoking, an early menarche to risk factors of development of a good-quality dysplasia of mammary glands, disturbances of a menstrual cycle, hystero-myoma 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.

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

**Key words:** good-quality dysplasia of mammary glands, clinic, immunology.

## Иммунологические аспекты доброкачественной дисплазии грудных желез у женщин репродуктивного возраста

С.Е. Гладенко

**Цель исследования:** изучение современных иммунологических аспектов доброкачественной дисплазии грудных желез (ДДГЖ) у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Обследованы 90 пациенток в возрасте от 22 до 45 лет, разделенных на три группы по 30 женщин: 1-я группа (группа контроля) – женщины без патологии ГЖ. Во 2-ю группу вошли пациентки с диффузной формой ДДГЖ. В 3-ю группу вошли пациентки с узловой формой ДДГЖ. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, иммунологические и статистические методы.

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

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

**Ключевые слова:** доброкачественная дисплазия грудных желез, клиника, иммунология.

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

В умовах сьогодення спостерігається підвищений інтерес щодо вивчення різних аспектів розвитку патології ГЗ, зумовлений зростанням частоти доброякісних і злоякісних захворювань даної локалізації. Доброякісні дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) є лідерами з частоти виникнення і спостерігаються у 20–80% жінок репродуктивного віку [4–5].

За даними різних авторів [1–7], до 92% жінок репродуктивного віку страждають на дисплазію ГЗ. Попри те, що дисгормональна природа захворювань ГЗ не викликає сумнівів, дані світової літератури про патогенез різні. Зокрема існують інші думки про чинники, що спричинюють розвиток 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. У даному випадку вирішальна роль у виникненні патології ГЗ належить не абсолютній величині гормонів у

плазмі крові, а стану 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 у ГЗ у жінок з різними гінекологічними захворюваннями [1, 3, 6]. Однак на сучасному етапі недостатньо вивчені саме імунологічні аспекти ДДГЗ.

**Мета дослідження:** вивчення сучасних імунологічних аспектів ДДГЗ у жінок репродуктивного віку.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було 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. До 2-ї групи увійшли пацієнтки з дифузною формою ДДГЗ, до 3-ї групи – пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ.

Критерії включення у 1-у групу:

- відсутність скарг,
- відсутність клінічних проявів,
- відсутність патологічного процесу при клінічному обстеженні.

Критерії включення у 2-у і 3-ю групи:

- наявність скарг на біль,
- ущільнення у ГЗ,
- виділення із сосків,
- пацієнтки без клінічних проявів, при обстеженні яких виявлено патологічні зміни у ГЗ.

Усіх пацієнток було обстежено за спеціально розробленою програмою.

Проведено вивчення гінекологічного і мамологічного статусу – єдиний скринінг клініко-ендокринологічних та ехографічних показників.

З метою вивчення сироваткової імунореактивності було застосовано метод «ЕЛІ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology), заснований на стандартному імуоферментному аналізі з визначення вмісту ембріотропних антитіл у крові жінок.

Згідно із сучасними підходами, кордони «нормальної імунореактивності» перебувають у межах від -15% до +40% оптичної щільності від сироватки-еталону (класифікаційна група К1). Вміст ембріональних антитіл (e-AT) у даному діапазоні є оптимальним. Для оцінювання отриманих результатів застосовували ранжирування. У разі, якщо інтенсивність реакції досліджуваної сироватки з будь-яким з чотирьох білків-антигенів виходить за межі групи:

- К1, але становить не менше -25% і не більше +65% щодо реакції сироватки-еталону, дану сироватку відносять до класифікаційної групи К2 (слабкі відхилення);
- К1 і К2, але становить не менше -45% і не більше +100% щодо реакції сироватки-еталону, дану сироватку відносять до класифікаційної групи К3 (помірні відхилення);
- К1, К2 і К3, але становить не менше -65% і не більше +150% щодо реакції сироватки-еталону, дану сироватку відносять до класифікаційної групи К4 (значні відхилення);
- К1, К2, К3 і К4, але становить не менше -75% і не більше +200% щодо до реакції сироватки-еталону, дану сироватку відносять до класифікаційної групи К5 (різкі відхилення);
- К1, К2, К3, К4 і К5, сироватку відносять до класифікаційної групи К6 («екзквізитні відхилення», згідно із класифікацією).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

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

Вік пацієнток з ДДГЗ у 86,7% випадків припадає 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 вузовими формами ДДГЗ (на  $2,1 \pm 0,2$  року).

Висока частота екстрагенітальної патології у всіх групах свідчить про низький індекс здоров'я пацієнток. Під час аналізу соматичного здоров'я виявлено, що у кожній з обстежених пацієнток діагностували одне або декілька хронічних екстрагенітальних захворювань. Порушення жирового обміну спостерігалось більше ніж у половини досліджуваних (56,7%), і 26,7% жінок страждали на ожиріння, що свідчить про наявність у них відносної гіперестрогенії. У групі з вузловою формою ДДГЗ пацієнток з нормальною масою тіла спостерігалось у 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%) виявилися захворювання сечовивідних шляхів. У середньому індекс соматичного здоров'я набагато вище у пацієнток групи контролю. Біля третини (30,0%) досліджуваних жінок палили. Більше інших палили пацієнтки з вузловою формою ДДГЗ. Можна передбачити, що хронічні екстрагенітальні захворювання і куріння сприяють розвитку доброякісних дисплазій ГЗ.

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

Менше половини пацієнток групи контролю мали в анамнезі штучні переривання вагітності. У групах з наявністю ДДГЗ 2/3 пацієнтки мали в анамнезі або під час обстеження, що, можливо, несприятливо вплинуло на стан ГЗ.

Аналіз методів контрацепції виявив, 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 термін лактації або відсутність лактації більше ніж у половини пацієнток з ДДГЗ.

Особливу увагу у дослідженні приділяли гінекологічному статусу пацієнток. У структурі гінекологічних захворювань домінували доброякісні захворювання шийки матки, міома матки, аденоміоз, запальні захворювання органів малого таза. Ектопія шийки матки в анамнезі або під час обстеження була виявлена більше ніж у половини пацієнток з ДДГЗ, що достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше, ніж у пацієнток групи контролю. Міома матки і аденоміоз спостерігалися у 30,0% пацієнток з ДДГЗ, що у три рази частіше, ніж у пацієнток групи контролю. В ході 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 можна віднести наявність хронічних екстрагенітальних захворювань, куріння, раннє менархе, порушення менструального циклу, міоми матки і аденоміоз, штучне або мимовільне переривання вагітності.

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

- гіпореактивний аналіз крові,
- нормореактивний,
- гіперреактивний.

Аналіз сироваткової реактивності засвідчив, що порушення в імунологічному статусі були виявлені у більшості пацієнток (80–91%); при цьому у більшості спостережень вміст ембріотропних аутоантител був знижений. Найбільш характерними для пацієнток з ДДГЗ були поєднані зміни у вмісті антител до білка S-100. Вміст антител до білка був знижений у 82% випадків, тобто у всіх гіпореактивних пацієнток.

У групі контролю було виявлено найбільшу кількість нормореактивних пацієнток (32,4%). Але і в цій групі у більшості пацієнток вміст ембріотропних антител у сироватці крові був зниженим (62,5%). У даній групі наголошувалися поєднані відхилення показників рівня е-АТ до білка АСВР 14/18 і МР-65, причому як у бік зниження, так і у 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 у два рази рідше, ніж у групах жінок з ДДГЗ.

У групі з дифузною формою ДДГЗ нормореактивних пацієнток виявилось удвічі менше, ніж в інших групах (9,3%). Так само у цій групі виявилася найбільша кількість пацієнток з підвищеним рівнем ембріотропних аутоантител (11,6%). Аналіз ступеня відхилення показників рівня е-АТ засвідчив, що найбільш сильні відхилення кількостей ембріотропних аутоантител спостерігаються у пацієнток 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% і при підвищеній їхньої продукції коливався від +52% до +228%.

Серед пацієнток з вузловою формою ДДГЗ більшість мали знижений вміст Е-АТ (70,0%>). У цій групі відзначені часті поєднані зміни у вмісті антител, пацієнтки 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 пацієнток 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 відносилися 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 засвідчив, що розвиток будь-яких захворювань супроводжується стійкими змінами синтезу і розпаду молекулярних компонентів клітин тіла. Ці кількісні зміни молекулярного складу відбиваються у змінах сироваткового вмісту відповідних аутоантител. Для виявлення специфічних імунних змін, здатних впливати на діяльність клітин різних типів, що визначають функціональну активність різних органів і тканин, були застосовані методи групи ЕЛІ-П-Тест. У переважній більшості пацієнток з наявністю патології у ГЗ спостерігався гіпореактивний стан імунітету (73,9%), який пояснюється підвищеним 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 та ініціальною ланкою патогенезу ДДГЗ.

## ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що до чинників ризику розвитку доброякісної дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) можна віднести наявність хронічних естрагенітальних захворювань, куріння, раннє менархе, порушення менструального циклу, міому матки і аденоміоз, штучного або мимовільного переривання вагітності. Проведене нами дослідження довело, 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.

## Сведения об авторе

**Гладенко Светлана Евгеньевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: [pror-first@nmapo.edu.ua](mailto:pror-first@nmapo.edu.ua)

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шурпяк С.О., Пирогова В.І., 2018. Репродуктивне здоров'я і коморбідні стани. Аспекти діагностики, лікування і реабілітації. – Львів: Простір-М: 224.
2. Hammad A.E., 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. Е.Н. Андреевой. – М.: МЕД-пресс-информ: 512.
4. Радзинский В.Е., 2011. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие. – М.: РУДН: 727.
5. Запорожан В.М. та ін., 2013. Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник. – К.: ВСВ Медицина: 1032.
6. Корнацька А.Г., Татарчук Т.Ф., Дубенко О.Д. 2017. Безплідність та доброякісні захворювання молочної залози. – К.: 271.
7. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Ивашина С.В., 2017. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 1:76-82.

Статья поступила в редакцию 17.09.2019