

УДК 616.61:615.036

14.03.02 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2020.4.21

**СУПРЕССИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ ГЕТЕРОТОПИИ НА ЛЕЙКОПОЭЗ
КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ЕЕ ВЫЖИВАНИЯ**© Украинец Р.В.^{1,2}, Корнева Ю.С.^{1,2}¹Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Сравнить показатели белой крови у пациенток с различными формами эндометриоза с контрольной группой; оценить влияние оперативного вмешательства по удалению эндометриоидной гетеротопии на показатели белой крови в этих группах.

Методика. У 115 пациенток с эндометриозом различных локализаций (яичник, брюшина, аденомиоз, эндометриоз рубца) в истории болезни ретроспективно фиксировали из общего анализа крови абсолютные и относительные (процентные) показатели, характеризующие белую кровь. В качестве контроля служили 28 пациенток с кистами желтого тела и фолликулярными кистами. Параметры фиксировали до и после проведения радикального оперативного лечения.

Результаты. Сравнение показателей белой крови до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриоза с группой контроля выявило статистически значимые различия только для процентного содержания лимфоцитов, максимальные значения которого наблюдались у пациенток с эндометриозом яичников; после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются. Сравнение абсолютных и процентных показателей белой крови до и после оперативного вмешательства выявило изменения ряда показателей как в группе пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, так и в группе контроля. Удаление очага влекло значимое увеличение количества лейкоцитов, абсолютного и процентного значения нейтрофилов, а также процентного содержания эозинофилов при снижении процентного содержания базофилов и лимфоцитов. В контрольной группе выполнение оперативного вмешательства приводило к значимому увеличению процентного содержания лимфоцитов при снижении лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Только при эндометриозе яичников количество лимфоцитов, процентное отношение базофилов, лимфоцитов и нейтрофилов в общем анализе крови было значимо больше по сравнению с контрольной группой; аналогичная ситуация наблюдалась для нейтрофилов до и после операции.

Заключение. Эндометриоидная гетеротопия способна оказывать супрессивный эффект в отношении нейтрофильных гранулоцитов, негативно влияя как на их количество, так и на функциональную активность. Вероятно, это обусловлено необходимостью избежать влияния острого воспаления, морфологическим субстратом которого является нейтрофильная инфильтрация.

Ключевые слова: эндометриоз, общий анализ крови, нейтрофилы, иммуносупрессия

**SUPPRESSIVE EFFECT OF ENDOMETRIOID HETEROTOPIA ON LEUKOPOIESIS
AS ONE OF THE MECHANISMS OF ITS SURVIVAL**Ukrainets R.V.^{1,2}, Korneva Yu.S.^{1,2}¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To compare the white blood parameters in patients with various forms of endometriosis with the control group; to assess the impact of surgery to remove endometrioid heterotopia on the white blood parameters in these groups.

Methods. In 115 patients with endometriosis of various localities (ovary, peritoneum, adenomyosis, scar), absolute and relative (percentage) indicators characterizing white blood were retrospectively recorded from the General blood test. 28 patients with yellow body cysts and follicular cysts were used as controls. Parameters were recorded before and after radical surgical treatment.

Results. Comparison of white blood parameters before surgery for different localities of endometrioid heterotopias and the control group revealed statistically significant differences only for the percentage of lymphocytes, the maximum values of which were observed in patients with ovarian endometriosis; after surgery, these differences are leveled. Comparison of absolute and percentage indicators of white blood cells before and after surgery revealed changes in a number of indicators both in the group of patients with endometrioid heterotopias and in the control group. Removal of the focus led to a significant increase in the number of white blood cells, the absolute and percentage of neutrophils, as well as the percentage of eosinophils, while reducing the percentage of basophils and lymphocytes. In the control group, performing surgery resulted in a significant increase in the percentage of lymphocytes with a decrease in WBC, neutrophils, and lymphocytes. Only in ovarian endometriosis, the number of lymphocytes and the percentage of basophils, lymphocytes and neutrophils in the UAC was significantly higher compared to the control group; a similar situation was observed for neutrophils before and after surgery.

Conclusions. Endometrioid heterotopia can have a suppressive effect on neutrophil granulocytes, negatively affecting both their number and functional activity. This is probably due to the need to avoid the influence of acute inflammation, the morphological substrate of which is neutrophil infiltration. The number of lymphocytes and the percentage of basophils, lymphocytes and neutrophils in the UAC was significantly higher compared to the control group; the same situation was observed for neutrophils before and after surgery.

Keywords: endometriosis, blood analysis, neutrophils, immunosuppression

Введение

Понятие эндометриоз подразумевает под собой наличие жизнеспособной ткани эктопического эндометрия в различных анатомических локализациях за пределами полости матки. Согласно имплантационной теории развития данного заболевания, фрагменты тканей эндометрия посредством ретроградного заброса через маточные трубы попадают в брюшную полость и в местах имплантации формируют эндометриоидные гетеротопии, наличие которых приводит к формированию хронического болевого синдрома за счет повреждения здоровых тканей [8].

Для выживания эндометриоидной гетеротопии важное значение имеет реализация воспалительной реакции, но до сих пор роль клеточных популяций белой крови, обуславливающих ее, остается дискуссионной темой.

Методика

В исследование были включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018 году. Все случаи были разделены на 5 групп: I группу составили 57 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоидная киста яичника»; II группу составили 33 женщины с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз тела матки»; III группу составили 18 женщин с клиническим диагнозом «эндометриоз тазовой брюшины»; IV группу составили 7 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриоз кожного рубца»; V группу составили 28 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста желтого тела» и «фолликулярная киста». Данная группа рассматривалась в качестве контроля.

Ретроспективно в историях болезни фиксировали абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#; NEUT%), базофилов (BASO#; BASO%), эозинофилов (EOS#; EOS%) и лимфоцитов (LYMPH#; LYMPH%). Показатели общего анализа крови учитывались как до проведения радикального оперативного вмешательства, так и после его. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином выполнено на базе отделения клинической патологии №2 имени профессора В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии».

Статистическая обработка данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Для поиска различий между несвязанными выборками использовали критерии Манн-Уитни (U) и хи-квадрат; для поиска различий между связанными выборками - критерий Вилкоксона (T); для сравнения параметров в нескольких исследуемых группах использовали критерий Краскелла-Уолиса (H). Результаты считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Цель исследования – показать особенности геморрагических проявлений при неонатальном сепсисе.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение показателей белой крови до проведения оперативного вмешательства при разных локализациях эндометриоидных гетеротопий с группой контроля выявило статистически значимые различия только для LYMPH%, при этом наибольшее значение наблюдалось у пациенток с эндометриозом яичников; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно, причем при эндометриозе рубца данный показатель несколько ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). Отметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются.

Таблица 1. Сравнение процентного количества лимфоцитов у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группы до и после проведения оперативного вмешательства

Группы	Критерий Краскелла-Уолиса (H-test), $p < 0,05$
	H=31,19 p =0,0001
	Сумма рангов показателя LYMPH% до операции
Эндометриоз яичников (группа I)	3598,0
Эндометриоз матки (группа II)	1237,0
Эндометриоз тазовой брюшины (группа III)	1023,0
Контроль (группа V)	620,5
Эндометриоз кожного рубца (группа IV)	251,5

Сравнение абсолютных и процентных показателей клеток белой крови до и после оперативного вмешательства выявило значимые изменения ряда показателей как у пациенток с эндометриоидными гетеротопиями, так и в группе контроля. Удаление очага эндометриоза отражалось в общем анализе крови в виде статистически значимого увеличения количества WBC, NEUT#, NEUT%, EOS%; а также снижения BASO% и LYMPH%. В контрольной группе выполнение оперативного вмешательства приводило к значимому увеличению количества LYMPH% в ОАК, в то время как WBC, NEUT# и LYMPH# снижались (табл. 2).

Сравнивая отдельно показатели белой крови у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и в контрольной группы, что может дополнить и улучшить дифференциальную диагностику при обнаружении кисты во время ультразвукового исследования, было обнаружено, что только при эндометриозе яичников LYMPH# в ОАК было значимо больше по сравнению с контрольной группой; аналогичная ситуация наблюдалась для NEUT# до и после выполнения оперативного вмешательства (табл. 3). Для BASO#, EOS# и LYMPH# значимых изменений не выявлено. Также при эндометриозе яичников в ОАК наблюдалось значимо большее NEUT%, BASO% и LYMPH% по сравнению с контрольной группой (табл. 3). EOS% в исследуемых группах значимо не отличалось.

Следует отметить, что в группе контроля было значимо больше пациенток, у которых до операции показатели WBC, NEUT# и LYMPH#, а также NEUT% были выше нормы, в то время как LYMPH% чаще было ниже нормы. После операции в группе контроля стало значимо больше пациенток, у которых LYMPH# в ОАК было выше нормы (табл. 4). В группах I-IV не наблюдалось значимых различий в соотношении пациенток с показателями белой крови в норме, выше или ниже ее.

Роль воспаления в патогенезе эндометриоза обсуждается многими исследователями, результаты работ которых многогранны и показывают множество патогенетических взаимосвязей между клеточными популяциями, реализующими воспаление при эндометриозе [1, 4].

Таблица 2. Сравнение показателей белой крови до и после оперативного вмешательства у пациенток с различными формами эндометриоза и контрольной группой

Группы	Критерий Вилкоксона (T-test); p < 0,05			
	Гематологические показатели до операции (медианы)	Гематологические показатели после операции (медианы)	T	p
Эндометриозидные гетеротопии различных локализаций (группы I-IV)	WBC	WBC	267,0	0,00020
	6,31	8,54		
	NEUT#	NEUT#	207,0	0,00131
	3,82	5,78		
	NEUT%	NEUT%	287,0	0,00042
	61,25	66,8		
	EOS%	EOS%	35,0	0,4946
	2	2,05		
	BASO%	BASO%	12,5	0,00698
	0,5	0,3		
LYMPH%	LYMPH%	274,0	0,00026	
30,55	24,8			
Неэндометриозидные кисты яичников (группа V)	WBC	WBC	98,0	0,01280
	11,3	7,7		
	NEUT#	NEUT#	12,0	0,00226
	9,8	4,2		
	LYMPH#	LYMPH#	25,0	0,01477
	2,3	1,705		
LYMPH%	LYMPH%	115,0	0,04508	
18,25	27,65			

Статистический анализ количественных показателей белой крови до оперативного вмешательства показал значимые различия для LYMPH%, максимальные значения которого наблюдались при эндометриозидном поражении яичника, которое также было значимо выше, чем в контроле, при попарном сравнении. Заметим, что для LYMPH# не отличалось значимо в исследуемых группах, что говорит о вероятном вторичном изменении LYMPH% за счет изменения количества других клеток при эндометриозе до оперативного вмешательства.

Таблица 3. Сравнение показателей белой крови до и после выполнения оперативного вмешательства у пациенток с эндометриозидными кистами яичников и контрольной группой

Гематологические показатели	Mann-Whitney U Test; p < 0,05			
	Сумма рангов, контрольная группа	Сумма рангов группы, эндометриозидные кисты яичников	U	p
WBC до операции	1498,5	1582,5	307,5	0,00004
NEUT# до операции	1240,5	1315,5	139,5	<0,00001
NEUT% до операции	1383,5	1619,5	394,5	0,00205
BASO% до операции	32,5	267,5	17,5	0,03439
LYMPH% до операции	691,0	2312,0	285,0	0,00002
NEUT# после операции	430,0	746,0	177,0	0,02475

При дальнейшем анализе связанных выборок было обнаружено, что после удаления эндометриозидной гетеротопии независимо от ее локализации наблюдается значимое увеличение количества клеток, ответственных за реализацию острой воспалительной реакции, что в ОАК проявилось себя в виде повышения таких параметров как WBC, NEUT#, NEUT% и EOS%. Обратим внимание, что LYMPH% и BASO% в группах с эндометриозом значимо снижались после оперативного вмешательства, что также может быть вторично относительно повышения NEUT% и EOS%. На первый взгляд данные изменения вполне очевидны и могут быть объяснены повреждением тканей в ходе оперативного вмешательства, однако объем этого повреждения приблизительно одинаков как при удалении кисты желтого тела (преобладают в контрольной группе), так и при эндометриозидной кисте яичника (преобладают в исследуемой группе), но в контрольной группе наоборот наблюдается значимое снижение WBC и NEUT#.

Таблица 4. Статистически значимые различия в количестве пациенток группы контроля, имеющих отклонение гематологических показателей относительно их нормальных значений

Период	Гематологический показатель относительно его нормального значения	p	Chi-квадрат
До операции	WBS – выше нормы	p<0,0001	45,96
	NEUT# – выше нормы	p<0,0001	32,50
	NEUT% – выше нормы	p=0,0002	14,27
	LYMPH# – выше нормы	p=0,0036	8,47
	LYMPH% – ниже нормы	p<0,0001	29,92
После операции	LYMPH# – выше нормы	p=0,0003	12,95

Подобные изменения могут свидетельствовать о наличии у эндометриоидной гетеротопии супрессивного эффекта в отношении лейкоцитов, преимущественно за счет влияния на нейтрофилы с целью избежать острого воспаления, возникающего при формировании очага эндометриоза. В одном из исследований Nowak N.M. и соавторы показали, что экспериментально воспроизведенный острый перитонит у мышей негативно влияет на имплантацию взвеси ткани эндометрия и последующее формирование эндометриоидного очага на брюшине, из чего следует, что острое воспаление в брюшной полости не является фактором, способствующим возникновению эндометриоза [6]. Вероятно, острая воспалительная реакция в ответ на повреждение ткани яичника прогрессирующей эндометриоидной гетеротопией в первую очередь направлена на устранение фактора альтерации и неизбежно бы привела к нарушению гомеостаза в патологическом очаге. Однако эндометриоидная гетеротопия способна оказывать системный эффект посредством синтеза различных биологически активных веществ, доставляя их в кровь. Этому явно будет способствовать богатая васкуляризация яичника как органа эндокринной системы, что делает понятными результаты, полученные при помощи критерия Краскела-Уоллиса: максимальное значение LYMPH% наблюдалось при эндометриоидном поражении яичника; далее следуют аденомиоз, эндометриоз тазовой брюшины и кожного рубца соответственно. По сути, данный ряд отражает выраженность васкуляризации эндометриоидной гетеротопии, которая наиболее выражена в яичнике, тогда как при эндометриозе кожного рубца в виду значительного фиброза и редукции сосудистого русла васкуляризация эндометриоидной гетеротопии относительно скудная, что не дает ей оказывать значимый системный эффект на организм. Заметим, что после проведения оперативного вмешательства данные различия нивелируются, что опять же наводит на мысль о возможном системном влиянии эндометриоидной гетеротопии в виде избирательной иммуносупрессии.

В группе контроля количество пациенток, у которых до операции показатели WBC, NEUT#, NEUT% и LYMPH# превышали нормальные значения, а показатель LYMPH% был ниже нормы, было значимо больше. Исходя из того, что большинство из них поступало в стационар с уже развившейся апоплексией и, соответственно, явлениями острой воспалительной реакции, характеризующейся повышением соответствующих параметров в ОАК, а сравнение количества пациенток с параметрами выше и ниже нормы в группах с эндометриозом до и после оперативного вмешательства не выявило значимых различий, можно сделать вывод, что при эндометриоидных кистах яичника показатели ОАК чаще остаются в пределах нормы. Результаты сравнения параметров в несвязанных выборках также показали, что WBC, NEUT#, NEUT%, BASO% до операции и NEUT# после операции в группе с эндометриоидными кистами яичников значимо выше, чем в контроле. Учитывая тот факт, что показатели белой крови при эндометриозе не превышают нормальных значений в виду вероятного супрессивного эффекта, у всех пациенток с диагнозом «эндометриоидная киста яичника» исследуемые параметры в ОАК будут близки к максимально допустимому нормальному значению, не превышая его, тогда как при кистах желтого тела и фолликулярных кистах яичника гематологические показатели ведут себя более вариабельно и могут превышать верхнюю границу нормы при развитии апоплексии. Подобное изучение в динамике показателей белой крови при эндометриозе также подтверждает вероятность наличия супрессивного системного воздействия на нейтрофилы.

Согласно последним литературным данным, при эндометриозе наблюдается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, что является результатом действия пока еще не уточненных циркулирующих факторов [5]. Hua Xu и соавторы утверждают, что эндометриоидная гетеротопия обладает иммуносупрессивным эффектом [9]. Также имеются данные, что при эндометриозе в перитонеальной жидкости нарастает концентрация антител, нейтрализующих IL-8, что приводит к апоптозу нейтрофилов в ней [3]. Еще в 1997 г. А. Suzutek с соавторами показали, что нейтрофилы периферической крови у женщин, страдающих эндометриозом, характеризуются метаболическими нарушениями и изменениями функции

клеточных структур [2], что снижает их способность реагировать на различные стимулы, которые ранее привели бы к их активации [7]. Формирование подобного иммуносупрессивного состояния в виде дисфункции нейтрофилов при эндометриозе, по мнению исследователей, может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных инфекционных заболеваний [2].

Заключение

Эндометриоидная гетеротопия способна оказывать супрессивный эффект в отношении нейтрофильных гранулоцитов, негативно влияя как на их количество, так и на функциональную активность. Вероятно, это обусловлено необходимостью избежать влияния острого воспаления, морфологическим субстратом которого является нейтрофильная инфильтрация. Помимо этого, формирование подобного иммуносупрессивного состояния в виде дисфункции нейтрофилов при эндометриозе может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных инфекционных заболеваний, что необходимо учитывать лечащему врачу в диагностике и лечении как гинекологических, так и соматических патологий у лиц, страдающих эндометриозом.

Литература (references)

1. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Яковчук Е.К. Провоспалительные цитокины в ткани тазовых перитонеальных спаек у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – V.20, N4. – С. 39-42. [Sulima A.N., Davydova A.A., Yakovchuk E.K. *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoj mediciny*. Scientific journal Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine. – 2015. – V.20, N 4. – P. 39-42. (In Russian.)]
2. Cuzytek A., Hrycek A., Stasiura H., Stadnicki. A. Peripheral Blood Neutrophils in Patients with Internal Endometriosis in Light of Enzymatic Tests // *Wiadomości lekarskie*. – 1997. – V.50, N4-6. – P. 75-80.
3. Jong-Young K., Sang-Won P., Ki-Hyung K. et al. Modulation of Neutrophil Apoptosis by Plasma and Peritoneal Fluid from Patients with Advanced Endometriosis // *Human Reproduction*. – 2002. – V.17, N3. – P. 595-600.
4. Lingli J., Yan Y., Zhou L., Ying W. Inflammation and Endometriosis // *Frontiers in Bioscience*. – 2016. – N21. – P. 941-948.
5. Lukács L., Kovács A.R., Pál L. et al. Phagocyte Function of Peripheral Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Endometriosis Before and After Surgery // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2020. – 101796.
6. Nowak N.M., Fischer O.M., Gust T.C. et al. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model // *Human Reproduction*. – 2008. – V.23, N11. – P. 2466-2474.
7. Riley C.F., Moen V.H., Videm V. Inflammatory Markers in Endometriosis: Reduced Peritoneal Neutrophil Response in Minimal Endometriosis // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2007. – V.86, N7. – P. 877-881.
8. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis // *International Journal of Reproductive Medicine*. – 2014. – 179515.
9. Xu H., Zhao J., Lu J., Sun X. Ovarian Endometrioma Infiltrating Neutrophils Orchestrate Immunosuppressive Microenvironment // *Journal of Ovarian Research*. – 2020 V.13, N1. – P. 44-48.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: ksu1546@yandex.ru

Роман Вадимович Украинец – врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия. E-mail: ukrainets.roman@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.