

СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ПОГРАНИЧНИХ ПУХЛИН І РАННЬОЇ ОНКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЯЄЧНИКІВ

Олексій Єгоров

Харківський національний медичний університет,
Харківська клінічна лікарня на залізничному
транспорті №2, м. Харків, Україна

Вступ. Ефективність стандартних органозберігаючих операцій при початкових стадіях пухлинного процесу висока як з онкологічних позицій, так і в аспекті збереження репродуктивної функції та якості життя [1,2,3,4,5]. Враховуючи багатогранність проблеми органозберігаючого лікування пацієнок з пограничними пухлинами і ранньою онкологічною патологією яєчників, нині тільки завдяки тісній взаємодії фахівців різних галузей медицини, а саме онкологів, патоморфологів, гінекологів-ендокринологів, репродуктологів та ембріологів можуть бути отримані відповіді на актуальні питання щодо збереження фертильності у даній категорії [6,7,8,9,10,11,12]. Стан під час вагітності імунної системи матері та плода є найважливішою проблемою сучасного акушерства [13]. У процесі розвитку вагітності між організмом матері та плода формуються складні імунологічні взаємини. Загальновідомим постулатом є те, що вагітність характеризується місцевою імуносупресією та в той же час активованим імунним статусом матері [14]. Імунологічний парадокс полягає в тому, що в період вагітності розвивається не стільки супресія, скільки збудження імунної відповіді матері, і ця реакція є необхідною для правильної імплантації зародка в стінці матки та для його подальшого розвитку [15]. У процесі запліднення, розвитку та виношування вагітності суттєва роль відводиться імунологічним механізмам. При вагітності виникає унікальна взаємодія між вродженим та адаптивним імунітетом матері, що підтверджує необхідність збереження балансу імунних взаємин у системі мати-плацента-плід [16]. Імунологічні взаємовідносини системи мати-плацента-плід є фізіологічним процесом, спрямованим на створення та забезпечення необхідних умов для нормального розвитку плода [17]. Порушення цього процесу призводить до розвитку ускладнень вагітності. У доступній літературі практично відсутні дані про особливості імунного гомеостазу у вагітних після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників в анамнезі. Тому актуальності набуває вивчення імунних порушень у цих вагітних з метою розроблення в подальшому профілактичних і лікувальних заходів ще до настання вагітності для посилення адаптаційних механізмів, які дадуть змогу знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Метою дослідження було вивчення стану імунної системи у вагітних після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників.

Матеріали та методи. В основну групу увійшли 40 вагітних, яким від 2 до 5 років тому було проведено органозберігаюче лікування з приводу пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників (зляжкісні пухлини яєчників Ia та Ic стадій). До контрольної групи включено 40 практично здорових вагітних з неускладненим анамнезом і фізіологічним перебігом цієї вагітності.

В обстежених жінок встановлений імунний статус за абсолютними та відносними показниками клітинної та гуморальної ланок системного імунітету – оцінювання концентрації імуноглобулінів класу А, G та М у сироватці крові за Manchini та у цервікальному слизі, а також аналіз показників клітинного імунітету з використанням методу моноклональних антитіл. Концентрацію секреторного імуноглобуліна А (sIg A) в біологічній рідині вивчали методом імуноферментного аналізу.

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою «SPSS 18.0» для «Windows» (SPSS — пакет програм для обробки статистичних даних для загальних наук) («IBM Corp.», «Amunk», NY) і за допомогою t-тестів парної вибірки, а рівень значущості становив $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., перегляд 2013 р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати та обговорення. Проведені дослідження показали, що у вагітних після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників спостерігається зниження кількості Т-лімфоцитів на 18,4 %, а також зміни відсоткового вмісту субпопуляції Т-хелперів та Т-супресорів з помітним підвищенням рівня CD4+ (Т-хелперів) на 17,8% та різким зменшенням CD8+ (Т-супресорів) на 26,7%, що свідчить про блокування імунної відповіді та можливості формування алергійних або аутоімунних розладів у цієї категорії жінок. Поряд із цим відзначено зростання рівня CD56+ (природних натуральних кілерів) на 36,8% в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Також відзначено підвищення імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+), що може бути свідченням активізації аутоімунних процесів (табл. 1).

Результати дослідження гуморальної ланки системного імунітету у вагітних основної групи дозволили встановити такі порушення: зростає концентрація імуноглобуліну М і А, а також концентрація імуноглобуліну G та циркулюючих імунних комплексів (у 2,9 рази в порівнянні з показниками контролю). Під час оцінювання концентрації імуноглобулінів класу А, G та М у цервікальному слизі вагітних після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників, як найбільш інформативних показників місцевого гуморального

імунітету, виявлено підвищення концентрації Ig G на 33,2% та зниження Ig A на 27,1% у порівнянні з контрольною групою. Також зазначено достовірне зростання показників Ig M на 37,4% у порівнянні з групою контролю.

Слід зазначити, що зниження концентрації імуноглобулінів класу А, очевидно, залежить від порушення їх синтезу внаслідок змін, що існують передусім в ендокринній системі на тлі порушення регуляції менструального циклу, що можливо пояснити недостатньою компенсаторною функцією яєчника, який залишився.

Таблиця 1. Показники стану імунної системи

Показник	Термін вагітності	Групи вагітних	
		Основна група (n=40)	Контрольна група (n=40)
Імунорегуляторний індекс (співвідношення CD4+/CD8+)	I триместр	2,23*	1,89
	II триместр	1,96*	1,77
	III триместр	1,85*	1,62
CD56+ (%)	I триместр	11,9±1,2*	8,7±1,2
	II триместр	11,2±1,2*	8,2±1,2
	III триместр	9,7±1,1*	7,1±0,9

Примітки: * — достовірність $p < 0,05$ щодо контрольної групи

Крім того, деякою мірою низькі концентрації імуноглобулінів класу А в піхві можуть бути зумовлені попередньою терапією при органозберігаючому лікуванні пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників, яке має виражені імуносупресивні властивості. Наведене вище свідчить про те, що у даній категорії жінок формується вторинний імунодефіцитний стан.

Висновки

- У вагітних після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників, мають місце зміни клітинної ланки системи імунітету, які проявляються в порушенні автономної імунної саморегуляції, у першу чергу, у зниженні розпізнавальної функції та ослабленні супресорних механізмів у процесі формування імунної відповіді.
- Отримані дані свідчать, що у вагітних основної групи зміни в системі місцевого імунітету супроводжуються різноплановими порушеннями, що проявляється зниженням концентрації Ig A, sIg A і підвищенням Ig G та Ig M.

Перспективою подальших досліджень є розроблення і впровадження профілактичних і лікувальних заходів на прегравідарному етапі у жінок після органозберігаючого лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології яєчників в анамнезі для посилення адаптаційних механізмів, які дадуть змогу знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

The state of the immune system in pregnant women after organ-sparing treatment of borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries

Oleksiy Egorov

Introduction. The efficiency of standard organ-sparing operations for borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries is high both from an oncological point of view and in terms of preserving reproductive function and quality of life. The state of the immune

system of the mother and fetus during pregnancy is the most important problem of modern obstetrics. **The purpose** of the study was to study the state of the immune system in pregnant women after organ-sparing treatment of borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries. **Materials and methods.** The main group included 40 pregnant women who, 2 to 5 years ago, underwent organ-preserving treatment for borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries (malignant ovarian tumors of stages Ia and Ic). The control group included 40 practically healthy pregnant women with an uncomplicated history and physiological course of this pregnancy. In the examined women, the immune status was established according to absolute and relative indicators of cellular and humoral links of systemic immunity - assessment of the concentration of immunoglobulins of class A, G and M in blood serum according to Manchini and in cervical mucus, as well as analysis of indicators of cellular immunity using the method of monoclonal antibodies. The concentration of secretory immunoglobulin A (sIg A) in biological fluid was studied by enzyme immunoassay. **Results and discussion.** The conducted studies showed that in pregnant women after organ-preserving treatment of borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries, there is a decrease in the number of T-lymphocytes by 18.4%, as well as changes in the percentage of the subpopulation of T-helpers and T-suppressors with a noticeable increase in the level of CD4+ (T- helpers) by 17.8% and a sharp decrease in CD8+ (T-suppressors) by 26.7%, which indicates the blocking of the immune response and the possibility of allergic or autoimmune disorders in this category of women. Along with this, an increase in the level of CD56+ (natural natural killers) was noted by 31.4% in comparison with similar indicators of the control group. An increase in the immunoregulatory index was also noted, which may be evidence of the activation of autoimmune processes. The results of the study of the humoral link of systemic immunity in pregnant women of

the main group allowed establishing the following violations: the concentration of immunoglobulin M and A increases, as well as the concentration of immunoglobulin G and circulating immune complexes (by 2.9 times compared to control indicators). During the evaluation of the concentration of class A, G and M immunoglobulins in the cervical mucus of pregnant women after organ-sparing treatment of borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries, as the most informative indicators of local humoral immunity, an increase in the concentration of Ig G by 33.2% and a decrease in Ig A by 27.1% compared to the control group. There was also a significant increase in Ig M indicators by 37.4% compared to the control group. The above indicates that a secondary immunodeficiency condition is formed in this category of women.

Conclusions. 1. In pregnant women, after organ-preserving treatment of borderline tumors and early oncological pathology of the ovaries, there are changes in the cellular link of the immune system, which are manifested in a violation of autonomous immune self-regulation, first of all, in a decrease in the recognition function and weakening of suppressor mechanisms in the process of forming an immune response. 2. The obtained data indicate that in pregnant women of the main group, changes in the local immune system are accompanied by various disturbances, which is manifested by a decrease in the concentration of Ig A, sIg A and an increase in Ig G and Ig M.

Key words: pregnancy, immune system, borderline tumors, early oncological pathology of ovaries.

References

1. Temkin SM, Bergstrom J, Samimi G, Minasian L. Ovarian cancer prevention in high-risk women. *Clin Obstet Gynecol* 2022; 60 (4): 738–57.
2. Walker JL, Powell CB, Chen LM, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2020; 121: 2108–20.
3. Schüler S, Ponnath M, Engel J, et al. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2023; 287:1187–204.
4. Van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3.
5. Lawrie T.A., Winter-Roach B.A., Heus P., Kitchener H.C. (2020) Adjuvant (postsurgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 12: CD004706.
6. Bergamini A, Petrone M, Rabaiotti E, et al. Fertility sparing surgery in epithelial ovarian cancer in Italy: perceptions, practice, and main issues. *Gynecol Endocrinol* 2021; 34 (4): 305–8.
7. Koo Y.J., Kim J.E., Kim Y.H. et al. (2022) Comparison of laparoscopy and laparotomy for the management of early-stage ovarian cancer: surgical and oncological outcomes. *J. Gynecol. Oncol.*, 25: 111–117.
8. Ying Zhang, Shuying Fan, Yang Xiang et al. (2023) Comparison of the prognosis and recurrence of apparent early-stage ovarian tumors treated with laparoscopy and laparotomy: a meta-analysis of clinical studies. *BMC Cancer*, 15: 597.
9. Park JY. Safety of fertility-sparing surgery for stage I ovarian clear cell carcinoma. *J Gynecol Oncol* 2020; 28 (6).
10. Daisuke A. (2021) Laparoscopic surgery for early ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.*, 25(3): 168–169.
11. Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, et al. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2021; 154 (2): 308–13.
12. Stenzel AE, Buas MF, Moysich KB, et al. Survival disparities among racial/ethnic groups of women with ovarian cancer: An update on data from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) registry. *Cancer Epidemiol* 2021; 62 (7): 101580.
13. Botha M.H., Rajaram S., Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2022; 143 (suppl. 2): 137-142. DOI: 10.1002/ijgo.12621.
14. Laba OV. Profilaktyka porushen fetoplatsentarnoho kompleksu u zhink iz ryzykom i zahrozoyu peredchasnykh polohiv (Ohlyad literatury). *Reproduktyvne zdorovya zhinky.* 2021;2:32-6.
15. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;213(4 Suppl):53-69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041.
16. Surbek D, Vial Y, Girard T, Breyman C, Bencaiova GA, Baud D, et al. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):627-41. doi: 10.1007/s00404-019-05374-8.
17. Tsakiridis I, Bousi V, Dagklis Th, Sardeli Ch, Nikolopoulou V, Papazisis G. Epidemiology of antenatal depression among women with high-risk pregnancies due to obstetric complications: a scoping review. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;300(4):849-59. doi: 10.1007/s00404-019-05270-1.