

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

УДК 618.14+616.441—002:576.8.077.3

Поступила 03.06.2010 г.



Т.С. Качалина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии¹;
Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФОИС, проректор по международной деятельности¹;
М.В. Семерикова, аспирантка кафедры акушерства и гинекологии¹, зав. отделением²;
Л.Д. Андосова, к.м.н., ассистент кафедры клинической и лабораторной диагностики ФПКВ¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Городская больница №21, Н. Новгород

Цель исследования — изучить особенности гормональных и иммунологических нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) в сочетании с аутоиммунным тиреодитом (АИТ), сопровождающимся снижением функции щитовидной железы.

Материалы и методы. Исследовались 78 женщин с НГЭ от 20 до 41 лет: 1-я группа — 48 женщин, больных НГЭ без патологии щитовидной железы, 2-я группа — 30 женщин с НГЭ и АИТ — гипотиреозом.

Проводились общеклиническое обследование, лабораторное исследование (определение показателей иммунной системы, спектра антифосфолипидных антител, тиреодных и репродуктивных гормонов), УЗИ щитовидной железы и органов малого таза, лапароскопия.

Результаты. Установлено, что при сочетании НГЭ с гипотиреозом происходят наиболее выраженные изменения в состоянии гуморального и клеточного иммунитета, что осложняет течение НГЭ.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, аутоиммунный тиреодит, репродуктивные гормоны, интерлейкины, Т-, В-лимфоциты.

English

Peculiarities of immune and hormonal status of patients with external genital endometriosis combined with a hypothyrosis

T.S. Kachalina, M.D., professor, head of the obstetrics and gynecology chair¹;
L.G. Strongin, M.D., professor, head of the FSEF therapy chair, vice-rector on international activity¹;
M.V. Semerickova, post-graduate of the obstetric and gynecology chair¹, head of department²;
L.D. Andosova, c.m.s., assistant of the PhQIF clinical and laboratory diagnosis chair¹

¹Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod;

²City hospital №21, N. Novgorod

Aim of investigation is a study of the hormonal and immunologic disturbance peculiarities in females with external genital endometriosis (EGE) combined with an autoimmune thyroiditis (AIT), accompanied by a thyroid gland function decrease.

Materials and methods. 78 females with EGE of 20 to 41 years were investigated: the 1st group — 48 females with EGE without the thyroid gland pathology; the 2nd group — 30 females with EGE and AIT — hypothyrosis.

The generally clinical examination, laboratory investigation (detection of the immune system values, the antiphospholipid antibody spectrum, the thyroid and reproductive hormones), USI of the thyroid gland and small pelvis organs, a laparoscopy were made.

Results. It is established, that the more expressed alterations in a humoral and cellular immunity state take place at the EGE combination with a hypothyrosis, which complicates the EGE flow.

Key words: external genital endometriosis, autoimmune thyroiditis, reproductive hormones, interleukins, T-, B-lymphocytes.

Для контактов: Семерикова Марина Владимировна, тел. раб. 8(831)295-72-79, тел. моб. +7 950-356-33-40, +7 920-079-91-15;
 e-mail: marina21121973@mail.ru.

В настоящее время эндометриоз занимает в структуре гинекологической заболеваемости третье место [1, 2]. Это генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание с доброкачественным разрастанием ткани, аналогичной по морфологическому строению и функции эндометрию, за пределами слизистой оболочки матки [3]. Частота наружного генитального эндометриоза (НГЭ) составляет 10—15% в общей популяции, 25—60% — у женщин с бесплодием, 80% — у больных с синдромом тазовых болей [1, 3, 4]. Опосредованную роль в развитии эндометриозных очагов отводят дисфункции щитовидной железы [1, 5—8]. Отклонения от физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модулятором действия эстрогенов на клеточном уровне, могут способствовать прогрессированию нарушений гистогенеза гормоночувствительных структур и формированию НГЭ [9].

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — это большая группа заболеваний, обусловленных частичным генетическим дефектом иммунной системы, которые различаются по клинике и объединяются общностью патогенеза и общей морфологической картиной, заключающейся в лимфоцитарной инфильтрации ткани щитовидной железы [9]. Известно, что АИТ бывает в нескольких проявлениях: с гипотиреозом — болезнь Хасимото (хронический лимфоцитарный тиреоидит), с гипертиреозом — болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб) и бессимптомный лимфоцитарный тиреоидит [10]. При недостатке гормонов щитовидной железы происходит нарушение метаболизма эстрогенов на клеточном уровне, что ведет к гипозэстрогемии [11]. Эстрогены увеличивают чувствительность тиреотропных гипофиза к тиреотропин-релизинг-гормонам, соответственно, гипозэстрогемия ведет к уменьшению концентрации тиреоидных гормонов в крови [11, 12]. Токсическое действие избытка гормонов ЩЖ приводит к поражению практически всех органов и систем даже при небольших отклонениях от нормы их плазменных концентраций.

Патология ЩЖ встречается у 6—50% женщин с эндометриозом, однако при ретроцервикальном эндометриозе отмечается в 2 раза чаще (12%) [1, 6, 9]. Пациентки с НГЭ чаще, чем с другой гинекологической патологией, имеют в анамнезе заболевания ЩЖ [13]. Исследования последних лет свидетельствуют о существенной роли НГЭ в возникновении нарушений гормонального, генетического гомеостаза и достоверно доказывают, что НГЭ развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия [14—17].

Большое количество научных работ посвящено изучению гормональных и иммунологических изменений при НГЭ [18, 19]. В некоторых исследованиях установлены изменения репродуктивных гормонов при заболеваниях ЩЖ, но до настоящего времени не изучено влияние аутоиммунной тиреоидной патологии гипотиреоза на течение НГЭ. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения особенностей проявления НГЭ в сочетании с АИТ (гипотиреозом).

Цель исследования — изучить особенности гормо-

нальных и иммунологических нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом, страдающих аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 78 женщин с НГЭ от 20 до 41 года. 1-ю группу составили 48 женщин с НГЭ без патологии ЩЖ, которые лечились в Городской гинекологической больнице №21 Н. Новгорода, 2-ю — 30 женщин с НГЭ и сопутствующим АИТ (субклинический и манифестный гипотиреоз), которые изначально лечились у эндокринолога.

Средний возраст женщин в 1-й группе составил 31,7±1,7 года. 14 из них (29,2%) обратились к гинекологу с жалобами на дисменорею, диспареунию, боли в области таза, при комплексном обследовании был выявлен НГЭ. 24 пациентки (50%) поступили на плановое оперативное лечение по поводу эндометриозных кист яичников. 10 женщин (20,8%) лечились по поводу бесплодия, и в ходе обследования были обнаружены очаги НГЭ по брюшине малого таза.

Средний возраст женщин во 2-й группе составил 35,4±1,3 года. 14 из них (46,7%) первично обращались к эндокринологу и лечились по поводу АИТ и субклинического гипотиреоза, но в связи с жалобами на боли в низу живота и дисменорею были обследованы у гинеколога, в результате чего у всех был обнаружен НГЭ. 9 пациенток (30%) обратились к гинекологу с жалобами на дисменорею и бесплодие, при дообследовании был выявлен АИТ (манифестный гипотиреоз) и эндометриозные кисты яичников. 7 женщин (23,3%) жаловались на постоянные боли в области таза и диспареунию, при лапароскопии у них выявлен НГЭ, все они наблюдались у эндокринолога по поводу АИТ и субклинического гипотиреоза.

Всем пациенткам проводились: общеклиническое обследование; лабораторное обследование (определение состояния иммунной системы: С-реактивный белок (СРБ), IL-10, IL-6, IL-8, IL-1β, фактор некроза опухоли, IgG, IgM, антитела к фосфолипидам, CD3, CD4, CD8, CD20, CD16; определение гормонального статуса: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, ТТГ, Т₄, Т₃, аутоантитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину — АТТПО, АТТГ); инструментальное исследование (УЗИ ЩЖ и органов малого таза, лапароскопия, пункция ЩЖ по показаниям).

В исследовании использовались клинический и биохимический анализаторы, оборудование иммунологической лаборатории, микроскопы, УЗИ-аппарат May Lab-50 X Vision с линейным, конвексным и эндокavitальным датчиками. Исследование гормонов и цитокинов осуществлялось на оборудовании ф. Labsystems (Финляндия) с помощью тест-систем «Алкор-Био» (С.-Петербург), «Вектор-Бест» (Новосибирск), DRG international (Германия) и иммунохимическом анализаторе Access 2 (ф. Becton Coulter, США). Основные классы иммуноглобулинов (IgG, IgM) в периферической крови, антитела к фосфолипидам (АФЛ) (IgG, IgM) определяли методом радиальной иммунодиффузии на планшетах ПЛ-ИДФ-Ig ф. «Реафарм» (Москва).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 7.0 и

Таблица 1

Показатели гормонального исследования

Группы	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	ДГЭА, мкмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Пролактин, пг/мл	ТТГ, мМЕ/мл	T ₄ , пмоль/л	T ₃ , пг/мл
НГЭ без патологии ЩЖ	7,4±0,7	7,48±1,20	5,39±1,20	591±105	1,1±0,4	14,0±3,8	1,6±0,9	13,88±7,70	4,76±0,80
НГЭ+АИТ	4,7±0,7*	7,2±1,1	5,31±0,70	371±43*	0,8±0,2	17,0±2,3	4,8±0,9**	2,57±1,50***	5,53±0,60

Примечание: * — статистически значимое различие показателей с таковыми в 1-й группе, p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001. Здесь ДГЭА — дегидроэпандростерон.

Таблица 2

Показатели иммунологического исследования

Группы	IgG-10/л	IgM-10/л	АФЛ (IgG), ед./мл	АФЛ (IgM), ед./мл	АТТПО, мМЕ/мл	АТТГ, ед./мл	С-РБ, мкг/мл
НГЭ без патологии ЩЖ	15,5±2,2	2,25±0,90	4,0±1,2	5,7±0,8	2,0±1,5	4,7±0,9	3,8±1,4
НГЭ+АИТ	16,7±1,2	2,66±0,50	6,7±0,9*	3,2±1,4**	130,0±65,0**	317,0±65,0***	4,9±0,4

Примечание: * — статистически значимое различие показателей с таковыми в 1-й группе, p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

Statistica 6.0. Различия между средними значениями отдельных показателей оценивались с помощью среднего квадратичного отклонения. Достоверными считали результаты при p<0,05.

Результаты и обсуждение. При анализе возрастных категорий пациенток выявлено достоверное увеличение возраста у женщин с НГЭ в сочетании с АИТ в сравнении с пациентками с НГЭ без патологии ЩЖ (p<0,05).

В процессе проведенного гормонального исследования установлено, что средние значения секреции ФСГ и эстрадиола у женщин с НГЭ и АИТ статистически значимо ниже (p<0,05) в сравнении с таковыми в 1-й группе больных (табл. 1), количество ТТГ, наоборот, значительно выше (p<0,01). Показатель секреции T₄ (свободный тироксин) у больных во 2-й группе достоверно ниже, чем у женщин в 1-й группе (p<0,001). При манифестном гипотиреозе наряду с повышением уровня ТТГ выявлен сниженный уровень T₄.

Данное наблюдение может свидетельствовать об ингибирующем влиянии АИТ на эстрогенпродуцирующую функцию яичников при НГЭ, хотя уровень эстрадиола не снижается ниже нормативных показателей. При оценке гормонального статуса установлена тенденция к снижению в секреции тестостерона и к увеличению пролактина у женщин во 2-й группе в сравнении с таковыми у пациенток в 1-й группе (см. табл. 1).

Проведенное иммунологическое исследование показало, что значения IgG и IgM сопоставимы в обеих группах и находятся в пределах нормативных показателей (табл. 2). Поскольку эти иммуноглобулины являются основными классами антител, защищающих организм от бактерий, вирусов, токсинов, закономерно предположить, что организм одинаково реагирует на процессы, происходящие при НГЭ и при сочетании его с АИТ. Статистически значимое увеличение уровня содержания в крови антител к фосфолипидам (АФЛ) IgG (p<0,05) и снижение количества антител к фосфолипи-

дам (АФЛ) IgM (p<0,01) у женщин во 2-й группе по сравнению с 1-й группой подтверждает более выраженные аутоиммунные изменения, происходящие при сочетании НГЭ и АИТ.

Статистически значимое увеличение уровня содержания в крови АТТПО и АТТГ у женщин во 2-й группе свидетельствует лишь о наличии АИТ. Вполне вероятно, что эти аутоантитела оказывают токсическое действие на организм и способствуют формированию аутоиммунной патологии репродуктивной системы и формированию очагов эндометриоза.

При изучении Т-клеточного иммунитета в группе с сочетанием НГЭ и АИТ в отличие от 1-й группы выявлено статистически значимое снижение абсолютных значений CD3 лимфоцитов (общие Т-клетки), CD4 лимфоцитов (Т-хелперы) и CD8 лимфоцитов (Т-киллеры) (табл. 3). Это показывает, что при сочетании двух патологических процессов происходят наиболее выраженные иммунные сдвиги, ведущие к угнетению Т-клеточного звена иммунитета.

Уровень В-лимфоцитов (CD20) и CD16 (NK-клетки) у пациенток с НГЭ и АИТ значимо выше по сравнению с таковым в 1-й группе женщин (см. табл. 3). Вероятно, при сочетании НГЭ и АИТ происходят такие изменения в иммунной системе организма, которые являются сигналом активации В-лимфоцитов и их антигензависимой дифференцировки в плазматические клетки, активно продуцирующие и секретирующие специфические для данного антигена антитела-иммуноглобулины.

При изучении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов установлено, что секреция IL-1β и IL-10 у женщин с НГЭ и АИТ выше по сравнению с таковой в группе пациенток с НГЭ и нормальным тиреоидным статусом. Увеличение их количества может свидетельствовать о более выраженном иммунном ответе при сочетании АИТ и НГЭ.

Средние значения IL-8 и IL-6 у женщин 2-й группы

Таблица 3

Показатели иммунологического исследования

Группы	CD3·10/л	CD4·10/л	CD8·10/л	CD20·10/л	CD16·10/л	IL-1β, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-6, пг/мл
НГЭ без патологии ЩЖ	1,9±0,2	1,3±0,2	1,4±0,3	0,60±0,08	0,50±0,04	3,4±0,6	10,0±1,6	98±20	11,0±1,4
НГЭ+АИТ	1,1±0,1*	0,90±0,07*	0,80±0,04**	0,70±0,03**	0,70±0,06*	5,3±0,7*	14,0±0,8*	56±10*	7,4±1,5*

Примечание:* — статистически значимое различие показателей с таковыми в 1-й группе, p<0,05; ** — p<0,01.

ниже по сравнению с таковыми у пациенток 1-й группы. Известно, что IL-6, IL-8 имеют особое значение в иммуногенезе и модуляции иммунного воспаления, поддерживают неоангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани, обеспечивают приток лейкоцитов в очаг воспаления [19]. Снижение их при сочетании НГЭ и АИТ может быть обусловлено более глубокими изменениями в иммунной системе, которые ведут к угнетению иммунного ответа.

Таким образом, в патогенезе НГЭ в сочетании с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ одним из ведущих факторов является индукция неправильного иммунного ответа, который зависит от гормональных влияний, активности Т-клеток, В-клеток, секреции интерлейкинов, иммуноглобулинов, аутоантител.

Заключение. Аутоиммунный тиреоидит (субклинический и манифестный гипотиреоз) способствует снижению эстрогенпродуцирующей функции яичников при наружном генитальном эндометриозе и вызывает наиболее выраженные аутоиммунные изменения.

При сочетании этих двух патологий наблюдаются угнетение функции клеточного иммунитета и активация гуморального звена иммунитета.

Дальнейшее изучение иммунного статуса позволит оптимизировать тактику ведения женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Литература

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М: Медицина; 2006; 411 с.
2. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. J Reprod Med 2006; 51(3): 164—168.
3. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. ... дис. докт. мед. наук. М; 1993.
4. Thomson J.C., Redwine D.B. Chronic pelvic pain associated with autoimmunity and systemic and peritoneal inflammation and treatment with immune modification. J Reprod Med 2005; 10: 745—758.
5. Guo S.W. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving sex steroid biosynthesis and their receptors: a meta-analysis. Gynecol Obstet invest 2006; 61(2): 90—105.
6. Пашков В.М., Лебедев В.А. Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопр гинек, акуш и перинат 2007; 3: 52—61.
7. Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю. и др. Эндометриоз: этиология, патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения. Акуш и гинек 2001; 2: 8—10.
8. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Вопр гинек, акуш и перинат 2003; 2: 68—75.
9. Фадеев В.В. Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение). Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М; 2004.
10. Никонова С.И. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного периода с аутоиммунным тиреоидитом. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М; 2003.
11. Ando T., Davies T.F. Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2965—2971.
12. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. J Women s Health Gend Based Med 2002; 11(7): 585—599.
13. Брагин Б.И. Особенности внутриклеточного синтеза цитокинов и активации Т-хелперов на системном и локальном уровне у женщин репродуктивного возраста при различных формах генитального эндометриоза. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Иваново; 2002.
14. Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А. и др. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Акуш и гинек 2009; 1: 36—40.
15. Wu M.Y., Ho H.N. The role of cytokines in endometriosis. Am J Reprod Immunol 2003; 49: 5: 285—297.
16. Павлов Р.В., Аксененко В.А., Сельков С.А. и др. Особенности клеточного состава перитонеальной жидкости и обмена цитокинов у женщин с наружным генитальным эндометриозом. Акуш и гинек 2009; 1: 36—40.
17. Бердашквич И.В., Корнеева И.Е., Фадеев В.В. и др. Нарушение функции щитовидной железы и репродуктивное здоровье женщин. Пробл репродукции 2008; 5: 24—34.
18. Buck L.G.M., Weiner J.M., Whitcomb B.W. et al. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20(1): 279—285.
19. Хаитов Р.М. Иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа; 2009; 319 с.