Иммунный статус у больных с наружным генитальным эндометриозом, ассоциированным с гипотиреозом

Зав. отд. М.В. СЕМЕРИКОВА[2], д.м.н., проф. Т.С. КАЧАЛИНА[1], д.м.н., проф. Л.Г. СТРОНГИН[1]

The immune status in patients with external genital endometriosis associated with hypothyroidism

M.V. SEMERIKOVA, T.S. KACHALINA, L.G. STRONGIN

[1]Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. Т.С. Качалина) Нижегородской государственной медицинской академии; [2]Городская больница № 21 (гл. врач — Г.И. Ковалева), Нижний Новгород

Изучены особенности иммунных нарушений у 48 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) без патологии щитовидной железы и у 30 женщин с НГЭ в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом в возрасте от 20 лет до 41 года. У всех пациенток определяли состояние иммунной системы, проводили УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, лапароскопию. Установлено, что при сочетании гипотиреоза и НГЭ происходят наиболее выраженные изменения в состоянии гуморального и клеточного иммунитета, осложняющие течение наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, интерлейкины, Т-, В-лимфоциты.

The specific features of immune disorders were studied in 48 women with external genital endometriosis (EGE) without thyroid diseases and in 30 women with EGE concurrent with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism at the age of 20 to 41 years. The state of the immune system was estimated and small pelvic and thyroid ultrasound study and laparoscopy were performed in all the patients. It has been found that in hypothyroidism concurrent with EGE, there are the most pronounced humoral and cellular immunity changes that complicate the course of EGE.

Key words: external genital endometriosis, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, interleukins, T lymphocytes, B lymphocytes.

В настоящее время эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных проблем гинекологии, занимая в структуре гинекологической заболеваемости третье место. Заболевание наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) составляет 10—15% в общей популяции, 25—60% — у женщин с бесплодием, 80% — у больных с синдромом тазовых болей [1, 3, 10]. Патогенез этого заболевания до конца не изучен, оно представляется хроническим многофакторным прогрессирующим и рецидивирующим процессом, с признаками автономного роста гетеротопий и нарушением биологической активности клеток эктопического эндометрия [3, 10, 11]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о существенной роли нарушений гормонального, генетического гомеостаза и достоверно доказывают, что НГЭ развивается на фоне нарушенного иммунного равновесия [3, 4]. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) — самая распространенная эндокринная патология у женщин репродуктивного возраста. Доказано, что пациентки с НГЭ чаще, чем другие, имеют в анамнезе заболевания ЩЖ [9]. Опосредованную роль в развитии эндометриоидных очагов отводят дисфункции ЩЖ [1, 3, 5, 8]. Патология ЩЖ встречается у 6% женщин с эндометриозом, однако в 2 раза чаще (12%) отмечается у больных с ретроцервикальным эндометриозом [1, 6]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание ЩЖ — является основной причиной гипотиреоза у молодых женщин и в 50% случаев сочетается с эндометриозом, и это логично, так как оба имеют аутоиммунные нарушения [1, 8]. Большое количество научных работ посвящено изучению гормональных и иммунных изменений при НГЭ [1, 2, 4, 11]. В многочисленных исследованиях установлены изменения репродуктивных гормонов при заболеваниях ЩЖ [1, 5, 10], но до настоящего времени не изучено влияние гипотиреоза на течение НГЭ.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей иммунных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом, страдающих гипотиреозом.

Материал и методы

В исследование вошли 78 женщин с НГЭ в возрасте от 20 до 41 года. В 1-ю группу включены 48 женщин с НГЭ без патологии ЩЖ, 2-я группа представлена 30 пациентками с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом. Средний возраст женщин в 1-й группе составил 31,7±1,7 года, во

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: marina21121973@mail.ru

2-й группе — 35,4±1,3 года. Всем пациенткам проводилось общеклиническое, лабораторное обследование: определение состояния иммунной системы — уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (IL-10, IL-6, IL-8, IL-1β), фактора некроза опухолей (ФНО), иммуноглобулинов (IgG, IgM), антител к фосфолипидам, лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD20, CD16; 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 эндокавитальным датчиками, оборудование лапароскопической операционной. Исследование цитокинов осуществлялось с помощью тест-систем Алкор-Био, Вектор-Бест, DRG internationfl на иммунохимическом анализаторе Access 2. Основные классы иммуноглобулинов (IgG, IgM) в периферической крови, антитела к фосфолипидам (АТФЛ) классов IgG, IgM определяли методом радиальной иммунодиффузии на планшетах ПЛ-ИДФ-Ig. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью ППП Microsoft Excel 7.0 и Statistika for Windows 6.0. Различия между средними значениями отдельных показателей оценивались с помощью среднего квадратического отклонения. Достоверными считали результаты при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе проведенного иммунологического исследования установлено, что уровни иммуноглобулина G (IgG) и иммуноглобулина M (IgM) сопоставимы в обеих группах и находятся в пределах нормы (табл. 1). В связи с тем что это основные классы антител, защищающие организм от бактерий, вирусов, токсинов, закономерно, что организм одинаково реагирует на процессы, происходящие при НГЭ и при сочетании его с гипотиреозом. Что касается содержания в крови АТФЛ IgG, то он достоверно выше у пациенток во 2-й группе (6,7±0,9 ед/мл) по сравнению с таковым в 1-й группе (4±1,2 ед/мл; $p<0,05$). При определении содержания уровня АТФЛ IgM выявлена обратная ситуация: их количество у женщин с НГЭ и гипотиреозом достоверно ниже (3,2±1,4 ед/мл), чем в группе больных с НГЭ без патологии ЩЖ (5,7±0,8 ед/мл; $p<0,01$).

Изложенное подтверждает более выраженные аутоиммунные изменения у пациенток с НГЭ при наличии у них гипотиреоза (см. табл. 1).

Достоверное увеличение содержания в крови аутоантител к тиреопероксидазе (АТТПО) и аутоантител к тиреоглобулину (АТТГ) у женщин во 2-й группе свидетельствует лишь о наличии при АИТ субклинического гипотиреоза (см. табл. 1) [6]. Вероятно, АТТПО и АТТГ оказывают токсическое действие на организм и способствуют формированию очагов эндометриоза. Содержание СРБ у женщин с НГЭ и сопутствующим АИТ (2-я группа) имеет лишь тенденцию к увеличению по сравнению с таковым у пациенток 1-й группы.

При изучении состояния Т-клеточного иммунитета выявлено, что абсолютные значения CD3 лимфоцитов (общие Т-клетки) у женщин с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом (1,1±0,1 · 10^9/л) достоверно ниже (табл. 2), чем у больных 1-й группы (1,9±0,2 · 10^9/л; $p<0,05$). Аналогичная ситуация наблюдается и при определении количества CD4 лимфоцитов (Т-хелперы) и CD8 лимфоцитов (Т-киллеры). Вероятно, при сочетании НГЭ и гипотиреоза происходят наиболее выраженные иммунные сдвиги, ведущие к угнетению Т-клеточного звена иммунитета. Что касается уровня В-лимфоцитов (CD20), то их количество у пациенток 2-й группы (0,7±0,03 · 10^9/л) имеет тенденцию к увеличению по сравнению с таковым у больных 1-й группы.

Уровень CD16 (NK-нормальные киллеры) у больных 2-й группы с НГЭ и гипотиреозом достоверно выше, чем в 1-й группе женщин. Вероятно, при сочетании НГЭ и гипотиреоза 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 выявлено, что секреция интерлейкина-1бета (IL-1β) у женщин во 2-й группе (см. табл. 2) достоверно выше, чем в группе пациенток с НГЭ и нормальным тиреоидным статусом. Что касается уровня IL-10, то выявляется аналогичная ситуация (см. табл. 2). Вероятно, увеличение количества IL-1β, IL-10 свидетельствует о более выраженном иммунном ответе при сочетании гипотиреоза и НГЭ.

Средняя секреция IL-8 у женщин 2-й группы (с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом) достоверно ниже, чем у больных 1-й группы. Аналогичная ситуация прослеживается относительно количества интерлейкина-6 (см. табл. 2). Известно, что IL-6 и IL-8 имеют особое значение в имму-

Таблица 1. **Уровни иммуноглобулинов, аутоиммунных антител и С-реактивного белка у пациенток обследованных групп**

Группа	IgG, г/л	IgM, г/л	АТФЛ IgG, ед/мл	АТФЛ IgM, ед/мл	АТТПО, мМЕ/мл	АТТГ, ед/мл	СРБ, мкг/мл
1-я	15,5±2,2	2,25±0,9	4±1,2	5,7±0,8	2±1,5	4,7±0,9	3,8±1,4
2-я	16,7±1,2	2,66±0,5	6,7±0,9*	3,2±1,4**	130±65**	317±65***	4,9±0,4

Примечание. Здесь и в табл. 2 различие показателей 1-й и 2-й групп достоверно: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.

Таблица 2. **Показатели Т-клеточного иммунитета и цитокинового статуса у пациенток обследованных групп**

Группа	CD3, · 10^9/л	CD4, · 10^9/л	CD8, · 10^9/л	CD20, · 10^9/л	CD16, · 10^9/л	IL-1β, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-6, пг/мл	ФНО, пг/мл
1-я	1,9±0,2	1,3±0,2	1,4±0,3	0,6±0,08	0,5±0,04	3,4±0,6	10±1,6	98±20	11±1,4	10,4±1,3
2-я	1,1±0,1*	0,9±0,07*	0,8±0,04**	0,7±0,03**	0,7±0,06*	5,3±0,7*	14±0,8*	56±10*	7,4±1,5*	8±2,1

ногенезе и модуляции иммунного воспаления, поддерживают неоангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани, обеспечивают приток лейкоцитов в очаг воспаления [7]. Снижение уровня IL-6 и IL-8 у пациенток с сочетанием НГЭ и гипотиреоза, вероятно, обусловлено более глубокими изменениями в иммунной системе, которые ведут к угнетению иммунного ответа.

Секреция ФНО имеет лишь тенденцию к снижению у женщин 2-й группы, так как данные статистически недостоверны (см. табл. 2).

Выводы

1. У пациенток с НГЭ и гипотиреозом происходят наиболее выраженные аутоиммунные изменения, что проявляется в колебаниях уровней АТФЛ.

2. У больных с гипотиреозом, страдающих НГЭ, наблюдаются угнетение функции клеточного иммунитета и выраженные изменения иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы: Руководство для врачей. М: Медицина 2006; 411.
2. *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; 24.
3. *Ищенко А.И.* Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1993; 48.
4. *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 гин 2009; 1: 36—40.
5. *Пашков В.М., Лебедев В.А.* Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза. Вопр гин акуш и перинат 2007; 3: 52—61.
6. *Фадеев В.В.* Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита (эпидемиология, диагностика, лечение): Автореф. ... канд. мед. наук. М 2004; 24.
7. *Хаитов Р.М.* Иммунология. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 319.
8. *Ando T., Davies T.F.* Postpartum autoimmune thyroid disease: the potetial role of fetal microchimerism. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2965—2971.
9. *Luborsky J.* Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. J Women s Health Gend Based Med 2002; 11: 7: 585—599.
10. *Thomson J.C., Redwine D.B.* Chronik pelvic pain associated with autoimmunity and systemic and peritoneal inflammation and treatment with immune modification. J Reprod Med 2005; 10: 745—758.
11. *Wu M.Y., Ho H.N.* The role of cytokines in endometriosis. Am J Reprod Immunol 2003; 49: 5: 285—297.