

Семерикова М.В.

Особенности течения наружного генитального эндометриоза при гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста

«Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Генитальный эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости занимает третье место и является наиболее распространенной причиной, приводящей к госпитализации и гистерэктомии. Цель исследования: Выявить клинические и патофизиологические особенности течения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) при гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста. Установлено, что женщинам репродуктивного возраста с НГЭ необходимо проведение комплексной оценки состояния ЩЖ (УЗИ, определение гормонов ТТГ, св.Т4, АТТПО, АТТГ). При выявлении отклонения показателей исследования от физиологической нормы - назначение консультации эндокринолога. В комплекс лечебных мероприятий пациенткам репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом в сочетании с СГ следует включать заместительную гормональную терапию тиреотропными препаратами.

Ключевые слова: эндометриоз, гипотиреоз, НГЭ, АТТПО, ЩЖ.

Semerikova M.V.

FEATURES OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS IN HYPOTHYROIDISM IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of health of Russia

Genital endometriosis in the structure of gynecological morbidity in third place and is the most common cause, leading to hospitalization and hysterectomy. Objective: To identify clinical and pathophysiological features of the flow of external genital endometriosis in hypothyroidism in women of reproductive age. It has been established that women of reproductive age with external genital endometriosis necessary to conduct a comprehensive assessment of the state of the thyroid gland (ultrasound, determination of hormones TSH, St. T4, АТТПО, АТТГ). In identifying variances of research on the physiological norm - the appointment of consultation with an endocrinologist. In the range of therapeutic interventions to patients of reproductive age with external genital endometriosis in combination with SG should include thyroid-stimulating hormone replacement therapy drugs.

Key words: external genital endometriosis, hypothyroidism, thyroid hormones.

Генитальный эндометриоз в структуре гинекологической заболеваемости занимает третье место и является наиболее распространенной причиной, приводящей к госпитализации и гистерэктомии. Частота наружного генитального эндометриоза (НГЭ) составляет от 10 до 15% в общей популяции, от 25% до 60% у женщин с бесплодием и от 60 до 80% – у больных с синдромом тазовых болей. НГЭ является и медико-социальной проблемой, так как ему подвержены женщины молодого репродуктивного возраста, и при выраженной клинике ведет к частой и длительной нетрудоспособности. Опосредованную роль в развитии эндометриоидных очагов отводят дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), которая представляет собой одно из важнейших звеньев нейроэндокринной системы и оказывает значительное влияние на состояние репродуктивной функции. Заболевания ЩЖ в настоящее время занимают по распространенности первое место в структуре эндокринной патологии и существенно чаще выявляются у женщин. По данным разных авторов отклонения от

физиологической секреции тиреоидных гормонов, могут способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза гормоно-чувствительных структур и формированию НГЭ (В.В. Фадеев, 2005; E. Gerasimos, 2005; M.D. Krassas, 2000; S. Oravec, 2000). Известно, что на клеточном уровне тиреоидные гормоны действуют однонаправлено с ФСГ, а гипофункция ЩЖ приводит к нарушению периферического метаболизма эстрогенов. По данным разных авторов, длительно персистирующая гипострогенемия в условиях тканевой гипоксии при субклиническом (СГ) и манифестном гипотиреозе (МГ) приводит к хронической стимуляции и пролиферации очагов в эндометрии и миометрии (Е.А. Парфёнова, 2005; R. Negro, 2007; G. Formoso, 2007). Несомненно, что между дисфункцией ЩЖ и репродуктивной системой существует тесная взаимосвязь, однако, научные данные о состоянии тиреоидного статуса при НГЭ и его роли в возникновении, развитии и течении заболевания весьма немногочисленны и противоречивы, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: выявить клинические и патофизиологические особенности течения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) при гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы исследования

С целью выполнения поставленных в работе задач было обследовано 110 больных от 20 лет до 41 года с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Средний возраст женщин в 1-ой группе составил $31,7 \pm 1,7$ лет, во 2-ой – $35,4 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$). В 1-ю группу вошли 50 пациенток с НГЭ без патологии ЩЖ, во 2-ю – 60 с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом, которые были разделены на две подгруппы: – 2а группа – больные с СГ; – 2б – пациентки с МГ. Всем проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Объективная оценка состояния пациенток включала в себя общее физикальное обследование, пальпацию ЩЖ гинекологическое обследование.

Цитологические методы исследования

Бактериоскопическое исследование мазков, окрашенных гематоксилином-

езином и по Граму, осуществлялось световым микроскопом типа «Биолам» с использованием иммерсионной системы при увеличении 1350. Обследование на ИППП производилось несколькими методами (бактериологический, ПЦР, ИФА) с учетом вида выявляемого возбудителя. С целью исключения предрака и рака шейки матки проводился забор мазков на онкоцитологию, с оценкой результатов по стандартизированной классификации по Папаниколау, и кольпоскопия с 20-кратным увеличением на кольпоскопе MICROSTAR C-100.

Антигенные методы определения возбудителя инфекции. Проводилось бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала с использованием питательных сред НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (С.-Петербург). Диагностика вирусных инфекций и хламидиоза проводилась с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наборах фирмы «ДНК-технология», «Интерлабсервис» (Москва), оборудовании в виде многоканального амплификатора фирмы «ДНК-технология» (Москва). Иммуноферментный анализ (ИФА) проводился на анализаторе Access 2 «Bekman Coulter» (США).

Определение антител к возбудителям инфекций в периферической крови производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах «Immunotech» (Франция), «Labsystems» (Финляндия).

Иммунохимическим методом в периферической венозной крови определялись репродуктивные и тиреоидные гормоны (ФСГ, ЛГ, ПА, Е₂, Т, ДГЭА-С, ТТГ, св.Т₄, АТТПО, АТТГ), трансферрин и ферритин. Исследование гормонов и Ig осуществлялось на оборудовании фирмы «Labsystems» (Финляндия) с помощью тест-систем «Алкор-Био» (С.-Петербург), «Вектор-Бест» (Новосибирск), и иммунохимическом анализаторе «Access 2» на парамагнитных микрочастицах и ферментативно усиленной хемилюминисценцией).

Иммунологическое исследование.

Для изучения иммунного статуса на системном уровне проводилось исследование содержания субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 бета (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухолей альфа –

TNF α), иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), антител к фосфолипидам (АФЛ) (IgG, IgM) с использованием ИФА анализатора на тест-системах «Протеиновый контур» (С.Петербург), «Вектор-Бест» (Новосибирск), «Диагностические системы» (Н. Новгород), IBL (Гамбург), «МедБиоСпектр» (Москва). Антитядерные антитела (одноцепочечные ДНК, двухцепочечные ДНК) определяли методом радиальной иммунодиффузии на планшетах ПЛ-ИДФ-Ig фирмы «Реафарм» (Москва). Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке периферической крови оценивали методом осаждения ЦИК 4% раствором полиэтиленгликоля, с последующим определением количества осажденного белка на спектрофотометре (ЦИК у.ед.). С целью оптимизации диагностического процесса пациенткам проводились дополнительные инструментальные методы исследования. УЗИ исследование органов малого таза и ШЖ производилось на аппарате May Lab-50 X Vision с линейным, конвексным и эндокавитальным датчиками с частотой 3,5, 5,0, 7,0 и 10,0 МГц. Обследование ШЖ проводилось совместно с эндокринологом. Жидкостная гистероскопия и лапароскопия производилась на эндоскопическом оборудовании фирмы KARL STORZ (Германия).

Результаты исследования представлены как средние-стандартное отклонение ($M \pm \delta$). В зависимости от конкретных условий применялся парный критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни. Достоверность различий средних величин оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента (t), Фишера и признавали достоверным при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями использовался непараметрический критерий Фехнера и корреляционные отношения, которые считались средней силы при $0,5 < r < 0,7$, высокая корреляционная связь при $r > 0,7$ и признавались достоверными при $t_1 > 2,576$.

Результаты исследования и их обсуждение

Длительность заболевания по группам на момент исследования достоверно не различалась и в 1-ой группе составила $4,8 \pm 1,6$ лет, во 2-ой – $5,2 \pm 1,8$ лет ($p > 0,05$). Обследованные пациентки оказались также сопоставимы и по социальному статусу и в основном представлены женщинами со средним специальным и выс-

шим образованием в обеих группах. Количество их со средним, незаконченным высшим образованием и домохозяек оказалось достоверно ниже в сравнении с больными с высшим образованием ($p < 0,05$) в обеих группах. Наши данные согласуются с данными литературы (Адамян Л.В., 2006; Frerero S., 2005; Abbamonte L.H., 2005). Возраст наступления менархе был, сопоставим в обеих группах: в 1-ой составил $12,7 \pm 0,85$ лет, во 2-ой – $13,82 \pm 0,78$ лет. Своевременным оно было в 86% в 1-ой группе и 90% случаев 2-ой группе, ранним – у 10% и 5% пациенток соответственно, поздним – в 4% и 5% наблюдений в 1-ой и 2-ой группах.

При анализе локализации патологического процесса обращает на себя внимание увеличение в 2,5 раза ($p < 0,05$) числа больных с РЦЭ при СГ (40%) по сравнению с 1-ой группой (16%). Что касается больных с эндометриодными кистами яичников, то количество их было сопоставимо в обеих группах и составило 50% (25 женщин) в 1-ой группе и 35% (21 женщина) во 2-ой группе. Следует особо отметить тот факт, что распространенные формы НГЭ (сочетание эндометриодных кист яичников, РЦЭ, эндометриоза брюшины малого таза и шейки матки) имели место лишь во второй группе: у 6 (20%) женщин с сопутствующим СГ, и у 4 (13,3%) – с МГ. Таким образом, выявлена значительная тенденция к преобладанию распространенных форм НГЭ при гипотиреозе. В доступной литературе отсутствуют сведения о клинических особенностях течения НГЭ при гипотиреозе.

Степень выраженности дисменореи определялась по системе оценки по Andersch B., Milson J. (1982). Этот симптом в 1,5 раза реже ($p < 0,05$) встретился у женщин с НГЭ и гипотиреозом (50%) в сравнении с 1-ой группой, причем разница наиболее выражена в группе больных с СГ (40%), где дисменорея оказалась в 1,8 раза ($p < 0,001$) реже, чем в 1-ой группе (72%). Дисменорея представляет собой симптомокомплекс, включающий широкий спектр нейровегетативных, обменно-эндокринных, психических и эмоциональных отклонений, сопровождающих процесс менструального отторжения эндометрия. В нашем исследовании обращает на себя внимание, что у больных с гипотиреозом жалобы на боль не были основными, преобладали симптомы патологии ШЖ. Этот факт можно объяснить тем, что при гипотиреозе происходит снижение болевой чувствительности, а также имеет мес-

то изменение эмоционального состояния женщины (заторможенность, апатия), связанное с гипофункцией ЩЖ, и психологическая доминанта уводит гинекологические симптомы на второй план. В доступной литературе подобных наблюдений нам не встретилось.

В исследовании нарушения менструального цикла проявлялись также наличием мажущих кровянистых выделений после менструации и олигоменорей. На возможность подобных ситуаций при гипотиреозе указывают некоторые авторы (Перминова С.Г., 2006; Порре К., 2004; Glinoger D., 2004). Что касается мажущих кровянистых выделений после менструации, то у пациенток с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом эта жалоба встретилась (66%) в 2,5 раза чаще ($p < 0,01$), чем у больных 1-ой группы (26,7%), причём женщин с этой жалобой в группе с СГ (60%) было в 2,3 раза ($p < 0,01$), а с МГ (50%) – в 1,9 раза больше ($p < 0,05$), в сравнении с 1-ой группой пациенток. По-видимому, данное наблюдение можно объяснить гипопютеинизмом, что нередко имеет место при гипотиреозе. Число случаев олигоменореи у женщин с НГЭ и гипотиреозом (30%) также в 2,14 раза ($p < 0,05$) превысило аналогичный показатель в 1-ой группе (14%), причем, количество этих больных с НГЭ и СГ (40%) в 2,9 раза ($p < 0,05$), с МГ – в 1,9 раза больше, в сравнении с таковым у пациенток с НГЭ и нормальным тиреоидным статусом.

Гипотиреоз (как субклинический, так и манифестный) – значимый фактор женского бесплодия, распространённость его у инфертильных женщин колеблется от 2,48 до 38,3%. По наблюдениям, у женщин с НГЭ и гипотиреозом бесплодие встретилось в 1,83 раза чаще ($p < 0,05$), в сравнении с пациентками с НГЭ без патологии ЩЖ (20%). Причем в основном за счёт больных с МГ в сравнении с больными с СГ ($p < 0,05$). Следует отметить также, что у больных с СГ и МГ бесплодие чаще имело место на фоне распространённых форм НГЭ. Более частое наличие бесплодия при сочетании НГЭ и гипотиреоза, возможно, объяснить тем, что гиперпродукция ТТГ приводит к гиперсекреции пролактина, что в свою очередь является причиной ановуляции, либо гипопютеинизма. Установлена также зависимость между наличием антитиреоидных антител и снижением способности к зачатию. Одним из факторов снижения фертильно-

сти у женщин с сочетанной патологией является, по-видимому, также и генерализованный аутоиммунный дисбаланс – как следствие синдрома взаимного отягощения при наличии двух аутоиммунных процессов.

При анализе фертильного анамнеза выявлено преобладание в 2,03 раза ($p < 0,05$) количества самопроизвольных выкидышей раннего срока у пациенток с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом, причём, большим риском прерывания беременности явился СГ ($p < 0,05$). Следует отметить, что в 32,3% выкидыши происходили на фоне неразвивающейся беременности, что в 3 раза чаще ($p < 0,05$) в сравнении с первой группой женщин (10,7%). По-видимому, СГ (возможно, наличие АТТПО, АТТГ), приводя к нарушению исходного гормонального баланса, на фоне которого наступает беременность, является причиной первичной плацентарной недостаточности, что неизбежно ведет к гибели эмбриона и прерыванию беременности на ранних сроках. В литературе высказывается предположение, что антитиреоидные антитела служат периферическими маркерами нарушения функции Т-лимфоцитов. Известно также, что они непосредственно влияют на развитие трофобласта путем активации натуральных киллеров (CD16 лимфоцитов), с образованием высокого уровня провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6), что приводит к прямому эмбриотоксическому действию, ограничивает инвазию трофобласта и задерживает нормальное развитие плаценты.

В собственных наблюдениях установлен высокий процент воспалительных заболеваний гениталий (42 и 43,3% в 1-ой и 2-ой группах соответственно), причем число случаев ИППП во 2-ой группе (86,6%) в 1,3 раза ($p < 0,05$) больше, в сравнении с 1-ой (66%). Достоверно более частое инфицирование *Ureaplasma urealiticum* и вирусом простого герпеса I и II типа пациенток с НГЭ и гипотиреозом связано, по-видимому, с депрессией иммунной системы и нарушениями местного иммунитета при гипотиреозе, что согласуется с мнением многих авторов (Порре К., 2004; Velkeniers B., 2004).

В литературе имеются сведения о частом развитии гиперпластических процессов при тиреоидной дисфункции (Ищенко И. А., 2007; Резниченко Е.В., 2009; Gerasimos E., 2000; Krassas M.D., 2000). Мы выявили увеличение в 3,6 раза ($p < 0,05$) частоты гиперплазии эндомет-

рия у больных с НГЭ и гипотиреозом (15%) в сравнении с 1-ой группой пациенток (4%), что, вероятно, связано с синдромом гиперпролактинемии (Ван-Вика-Хеннеса-Росса), который, по данным литературы имеет место у 30–33% больных гипотиреозом (Janssen O.E., 2004; Mehlmauer N., 2004; Перминова С.Г., 2006). Этот синдром приводит к нарушению циклической функции репродуктивной системы и проявляется гиперпластическими процессами эндометрия, молочных желёз и хронической ановуляцией.

По данным литературы известно, что гипотиреоз не редко сопровождается железodefицитной анемией (Новицкая А.Б., 2005; Фадеев В.В., 2005; Bulow Pedersen I., 2002; Knudsen N., 2002). Закономерно, что в собственном исследовании данная патология в 2,5 раза ($p < 0,05$) чаще встретилась при сочетании НГЭ и гипофункции ЩЖ, что обусловлено достоверным снижением сывороточного железа ($p < 0,05$), трансферрина ($p < 0,05$) и ферритина ($p < 0,05$), как основных показателей, играющих роль в развитии анемии. Следует отметить, что наибольшие изменения происходили в группе с СГ ($p < 0,001$). Выявлена средней силы обратная корреляционная связь между ТТГ и гемоглобином у больных с СГ ($r_{\eta} = -0,49$; $t_1 = 4,21$), между ТТГ и концентрацией сывороточного железа во 2а группе ($r_{\eta} = -0,68$; $t_1 = 6,07$), между ТТГ и количеством трансферрина во 2а ($r_{\eta} = -0,57$; $t_1 = 4,07$) и 2б ($r_{\eta} = -0,59$; $t_1 = 2,97$) группе, а также между ТТГ и уровнем ферритина у женщин СГ ($r_{\eta} = -0,63$; $t_1 = 3,27$) и МГ ($r_{\eta} = -0,69$; $t_1 = 3,97$).

В целях патогенетического обоснования клинических особенностей НГЭ при гипотиреозе у обследованных женщин нами были изучены некоторые показатели гомеостаза. Подобных сведений в доступной литературе нами не обнаружено. Закономерно, что секреция ТТГ у женщин с НГЭ и гипотиреозом (2а группа – $4,8 \pm 0,9$ мМЕ/мл, 2б группа – $5,1 \pm 0,7$ мМЕ/мл) значительно ($p < 0,01$) выше (во 2а-группе в 3 раза, во 2б – в 3,2 раза) в сравнении с таковой в группе больных с НГЭ без патологии ЩЖ ($1,6 \pm 0,4$ мМЕ/мл). По исходному уровню свободного тироксина (св. Т₄) мы судили о характере гипотиреоза. Так сниженный Т₄ у 30 женщин явился признаком МГ ($2,57 \pm 1,5$ пмоль/л), а Т₄ в пределах нормальных значений у 30 пациенток свидетельствовал о СГ ($9,3 \pm 0,5$ пмоль/л). Что касается репродуктивных гормонов в сы-

воротке крови, то характерным для больных с НГЭ и гипотиреозом, явилось снижение ФСГ в 1,6 раза ($p < 0,05$) при СГ ($4,7 \pm 0,4$ мМЕ/мл), и в 1,7 раза ($p < 0,01$) – при МГ ($4,3 \pm 0,5$ мМЕ/мл), в сравнении с 1-ой группой больных ($7,4 \pm 0,7$ мМЕ/мл). Подтверждением выявленных взаимоотношений является средней силы обратная корреляционная связь между ТТГ и ФСГ в группе с СГ ($r_{\eta} = -0,538$; $t_1 = 4,81$) и МГ ($r_{\eta} = -0,51$; $t_1 = 4,12$), а также прямая средняя корреляция между концентрацией св.Т₄ и ФСГ во 2а ($r_{\eta} = 0,52$; $t_1 = 2,96$) и 2б ($r_{\eta} = 0,54$; $t_1 = 3,7$) группе женщин.

Аналогичная ситуация прослеживается по отношению к эстрадиолу. Его секреция снижена в 1,3 раза ($p < 0,05$) при СГ (471 ± 43 пмоль/л) и в 1,2 ($p < 0,05$) – при МГ (491 ± 31 пмоль/л), в сравнении с 1-ой группой больных (591 ± 35 пмоль/л). У больных с СГ выявлена средней силы отрицательная связь по отношению ТТГ к эстрадиолу ($\eta_{y/x} = -0,62$; $t_1 = 5,48$), а также прямая средняя корреляция между св.Т₄ и эстрадиолом во 2а ($r_{\eta} = 0,59$; $t_1 = 3,46$) и 2б ($r_{\eta} = 0,67$; $t_1 = 4,06$) группах.

При гипотиреозе закономерно повышение пролактина, что и установлено в собственном исследовании. Секреция его увеличена в 1,3 раза ($p < 0,05$) у женщин во 2-ой группе с СГ ($17,7 \pm 0,98$ пг/мл), и с МГ ($17,1 \pm 1,1$ пг/мл) в сравнении с пациентками 1-ой группы ($13,3 \pm 1,6$ пг/мл). Выявлена средняя прямая корреляция у больных во 2а группе ($r_{\eta} = 0,63$; $t_1 = 5,61$) между уровнем секреции ТТГ и количеством в сыворотке крови пролактина. Тесная взаимосвязь гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем осуществляется благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции. Тиролиберин является стимулятором не только ТТГ, но и пролактина, потому дисфункция гипофизарно-тиреоидной системы приводит и к его повышению, что имеет место в нашем исследовании (синдром Ван-Вика-Хеннеса-Росса). Таким образом, гиперпродукция ТТГ у больных с НГЭ в сочетании с гипотиреозом способствует уменьшению секреции ФСГ, повышению продукции пролактина, что приводит к снижению эстрогенпродуцирующей функции яичников. Подтверждением выявленных взаимоотношений между указанными показателями являются средней силы положительные и отрицательные коррелятивные связи между ними. Выявленная эндокринная ситуация, по-види-

мому, является одним из патогенетических факторов бесплодия, гиперпластических процессов эндометрия и самопроизвольных выкидышей на ранних сроках при НГЭ и гипотиреозе.

Изучение патогенеза НГЭ невозможно без комплексной оценки изменений, происходящих в различных звеньях клеточного и гуморального иммунитета, системы цитокинов, грающей связующую и регулирующую роль на всех этапах иммунного ответа. Хотя показатели клеточного иммунитета в обеих группах находились в пределах лабораторной нормы, выявлены некоторые особенности их секреции при сочетании НГЭ с гипотиреозом. Известно, что в патологическом очаге активированные Т-лимфоциты продуцируют цитокины, способствующие привлечению в очаг макрофагов и их активации. В нашем исследовании у женщин с НГЭ и сопутствующим СГ количество CD3 лимфоцитов ($1,1 \pm 0,1$ x 10^9 /л) в 1,72 раза ($p < 0,05$), с МГ ($1,2 \pm 0,2$ x 10^9 /л) – в 1,58 раза ($p < 0,05$) меньше в сравнении с 1-ой группой больных ($1,9 \pm 0,2$ x 10^9 /л). Выявлена обратная средней силы корреляционная связь между ТТГ и CD3 во 2а ($r_{\eta} = -0,69$; $t_1 = 4,1$) и 2б ($r_{\eta} = -0,59$; $t_1 = 5,1$) группах. Очевидно, при увеличении ТТГ, что имеет место при гипотиреозе, происходит угнетение клеточного иммунитета, посредством снижения CD3 лимфоцитов. Т-лимфоцит, и особенно CD4 клетка, является центральной фигурой иммунного ответа, определяющей его характер, интенсивность и продолжительность иммунологических реакций. Значительная часть CD4 Т-лимфоцитов становятся Т-хелперами – «профессиональными» продуцентами цитокинов. В нашем исследовании средние величины CD4 лимфоцитов у женщин во 2а группе ($0,9 \pm 0,07$ x 10^9 /л) в 1,44 раза ($p < 0,05$) и 2б группе ($1,0 \pm 0,05$ x 10^9 /л) в 1,3 раза ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой пациентов с НГЭ без патологии ЩЖ ($1,3 \pm 0,2$ x 10^9 /л). Известно, что иммунологические нарушения в первую очередь проявляются в уменьшении содержания CD4 позитивных клеток, что указывает на угнетение клеточного иммунитета. Наши данные сопоставимы со сведениями других авторов (Пашков В.М., 2007; Szylo K., 2003) при НГЭ. Аналогичная ситуация наблюдается при определении абсолютных значений CD8 лимфоцитов. Их количество у больных с СГ ($0,8 \pm 0,02$ x 10^9 /л) в 1,75 раза ($p < 0,01$), с МГ ($0,9 \pm 0,03$ x 10^9 /л) – в 1,55 раза ($p < 0,01$) ниже в сравнении с

женщинами 1-ой группы ($1,4 \pm 0,15$ x 10^9 /л). Субпопуляция CD8 Т-лимфоцитов выполняет цитотоксическую функцию, они непосредственно убивают клетки, на мембране которых они распознают антиген. Их снижение также подтверждает наличие депрессии иммунного ответа по клеточному звену при сочетанной патологии. Выявлена обратная средней силы корреляционная связь между ТТГ и CD4 у пациенток с МГ ($r_{\eta} = -0,59$; $t_1 = 4,14$), между ТТГ и CD8 у больных во 2а ($r_{\eta} = -0,58$; $t_1 = 5,78$) и 2б ($r_{\eta} = -0,51$; $t_1 = 4,98$) группах. Что касается уровня CD16 лимфоцитов, то они закономерно повышены, так как, являясь участниками клеточно-опосредованного иммунного ответа, нивелируют иммунный дисбаланс. Так, у больных во 2а группе количество CD16 ($0,7 \pm 0,06$ x 10^9 /л) в 1,4 раза ($p < 0,05$), во 2б группе ($0,8 \pm 0,04$ x 10^9 /л) – в 1,6 раза ($p < 0,05$) выше в сравнении с таковыми в группе женщин с НГЭ без тиреоидной патологии ($0,5 \pm 0,04$ x 10^9 /л), что косвенно подтверждает роль аутоиммунных нарушений как одного из значимых компонентов патогенеза НГЭ в сочетании с гипотиреозом. Выявлена прямая средней силы корреляция между ТТГ и CD16 клетками у больных с МГ ($r_{\eta} = 0,53$; $t_1 = 4,87$) и СГ ($r_{\eta} = 0,69$; $t_1 = 5,57$). Известно, что активация натуральных киллеров происходит, также, и под влиянием АТТ-ПО и АТТГ. В результате повышается выработка провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6), что приводит к эмбриотоксическому действию, и может являться одним из факторов самопроизвольных выкидышей при неразвивающейся беременности при сочетании НГЭ с гипофункцией ЩЖ.

В целях оценки гуморального иммунитета у больных с НГЭ в сочетании с гипотиреозом, проанализированы иммуноглобулины G (IgG), IgM, IgA и CD20 В-лимфоциты. Их секреция у всех женщин находилась в пределах лабораторной нормы, но выявлены некоторые особенности у больных с НГЭ в сочетании с гипотиреозом. Так, установлено увеличение в 1,7 раза ($p < 0,05$) количества IgA у женщин с НГЭ и СГ ($2,2 \pm 0,3$ г/л) и в 2,3 раза ($p < 0,01$) – у пациенток с МГ ($3,1 \pm 0,3$ г/л) в сравнении с 1-ой группой ($1,3 \pm 0,15$ г/л), достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества IgG у больных во 2а ($16,7 \pm 0,3$ г/л) и 2б группе ($16,1 \pm 0,3$ г/л) в сравнении с аналогичным показателем у больных в 1-ой группе, а также увеличение количества В-лимфоцитов у пациен-

ток с НГЭ и СГ ($0,7 \pm 0,02 \times 10^6/\text{л}$) в 1,23 раза ($p < 0,05$), у женщин с МГ ($0,73 \pm 0,03 \times 10^6/\text{л}$) – в 1,28 ($p < 0,01$) раза в сравнении с группой женщин с НГЭ без патологии ЩЖ ($0,57 \pm 0,04 \times 10^6/\text{л}$). Выявлена прямая средней силы корреляционная связь между секрецией ТТГ и IgA у больных с МГ ($r_{\eta} = 0,61$; $t_1 = 4,82$), между секрецией ТТГ и IgG у пациенток с СГ ($r_{\eta} = 0,54$; $t_1 = 5,81$), а также между ТТГ и секрецией CD20 у больных 2б ($r_{\eta} = 0,51$; $t_1 = 5,87$) и 2а ($r_{\eta} = 0,43$; $t_1 = 4,17$) группах. Известно, что IgA секретируется на поверхности эпителия слизистых оболочек, участвует в реакциях активации комплемента по альтернативному пути и, по данным последних исследований, является маркером аутоиммунных процессов. Очевидно, его увеличение во 2-ой группе свидетельствует о повышении иммунологической реактивности организма в ответ на более выраженную аутоиммунную агрессию. Увеличение секреции IgG во 2-ой группе также свидетельствует о напряжённости иммунных реакций организма, в ответ на постоянную антигенную стимуляцию (возможно, эктопированный очаг эндометрия) и связь с инфекционным агентом, так, как у этих больных, согласно нашим исследованиям, достоверно чаще встречаются ИППП. В ходе нашего исследования выявлена поликлональная активация субпопуляции В-лимфоцитов (CD20) ($p < 0,05$), этот факт можно расценивать как активацию системного иммунного ответа гуморального звена в ответ на гормональные изменения при гипотиреозе, в частности гиперпродукцию ТТГ.

Важными показателями для характеристики состояния иммунитета являются исследования факторов неспецифической защиты организма (цитокинов). Активно взаимодействуя с другими механизмами поддержания гомеостаза, они участвуют в регуляции практически всех защитных реакций организма. Цитокины регулируют активность гормональной оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что необходимо при изучении гормонозависимых процессов. В нашей работе концентрация в крови TNF α , IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-10 у всех пациенток превысила лабораторные нормы. Так, секреция IL-1 β у женщин с НГЭ и гипотиреозом в 1,56 раза ($p < 0,05$) во 2а группе ($5,3 \pm 0,7$ пг/мл), и в 1,4 раза ($p < 0,05$) во 2б группе ($4,8 \pm 0,7$ пг/мл) выше в сравнении с группой пациенток с НГЭ без патологии ЩЖ ($3,4 \pm 0,6$ пг/мл). В литературе описана определён-

ная роль IL-1 β в патогенезе эндометриоза и АИТ, следствием которого является гипотиреоз. Выявлена положительная средняя связь между ТТГ и секрецией IL-1 β во 2а ($r_{\eta} = 0,548$; $t_1 = 5,853$) и 2б ($r_{\eta} = 0,561$; $t_1 = 3,081$) группах. По данным литературы (Pizzo A., 2002; Salmeri F.M., 2002), IL-1 β стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, увеличивает функциональную активность цитотоксических клеток, индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов и обладает способностью стимулировать секрецию IgA, IgM, IgG. Несмотря на то, что у женщин 2-ой группы выявлено относительное снижение CD4 лимфоцитов, которые продуцируют цитокины, отмечается увеличение секреции IL-1 β . Вероятно, это свидетельствует о напряжённости иммунитета, которое имеет место при сочетании двух патологических процессов, имеющих аутоиммунную природу. Что касается других провоспалительных цитокинов, то нами выявлено снижение в 1,3 раза ($p < 0,05$) продукции TNF α у женщин второй группы, уменьшение содержания в крови IL-8 у пациенток 2а группы (56 ± 10 пг/мл) в 1,75 раза ($p < 0,05$), у женщин 2б группы (60 ± 8 пг/мл) в 1,6 раза ($p < 0,05$) в сравнении с больными с НГЭ без патологии ЩЖ (98 ± 20 пг/мл), а также снижение секреции IL-6 в 1,75 раза ($p < 0,05$) у женщин с НГЭ и СГ, и в 1,55 раза ($p < 0,05$) – у больных с МГ. Выявлена отрицательная средней силы корреляционная связь между секрецией ТТГ и TNF α у больных во 2а ($r_{\eta} = -0,506$; $t_1 = 3,73$) и 2б ($r_{\eta} = -0,52$; $t_1 = 4,108$) группах, между ТТГ и секрецией IL-8 у женщин с СГ ($r_{\eta} = -0,656$; $t_1 = 6,4$) и МГ ($r_{\eta} = -0,512$; $t_1 = 3,81$), а также между ТТГ и количеством IL-6 во 2а ($r_{\eta} = -0,66$; $t_1 = 7,4$) и 2б ($r_{\eta} = -0,59$; $t_1 = 3,72$) группах. Известно, что TNF α продуцируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также тучными клетками. Он обуславливает развитие токсического шока, индуцирует острофазные белки, стимулирует ангиогенез и может индуцировать апоптоз, следовательно, его снижение говорит о нарушении процессов запланированной гибели клеток. Вероятно, это может способствовать прогрессированию НГЭ, что и прослеживается в нашем исследовании – преобладание РЦЭ и наличие распространённых форм НГЭ при сочетании его с гипотиреозом. IL-8 поддерживает неоангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани, обеспечивая приток лейкоцитов в очаг воспаления. IL-6, явля-

ясь мультифункциональным цитокином, продуцирующим как лимфоидные, так и нелимфоидные клетки, регулирует иммунный, острофазный воспалительный ответ и гемопоэз. Возможно, что его снижение у женщин с НГЭ при сочетании с гипотиреозом, также играет роль и в развитии анемии у пациенток 2-ой группы. Одной из основных функций IL-6 является регуляция процессов созревания антителопродуцирующих клеток из В-лимфоцитов и самой продукции иммуноглобулинов. Он индуцирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена, т. е. процессов, которые могут способствовать образованию спаек и фиброзу, сопутствующих НГЭ, а также явиться одной из причин бесплодия при НГЭ на фоне гипотиреоза. Таким образом, при сочетании НГЭ с гипотиреозом имеет место депрессия иммунного ответа.

Что касается уровня секреции противовоспалительного IL-10 в крови, то отмечается его закономерное повышение во 2-ой группе в 1,4 раза ($p < 0,05$) в сравнении с 1-ой группой. Выявлена также средняя прямая корреляция между уровнем ТТГ и секрецией IL-10 у пациенток во 2а ($r_{\eta} = 0,57$; $t_1 = 6,02$) группе. Известно, что его продуцентами могут быть моноциты, макрофаги, активированные Т-хелперы (CD4). Обращает на себя внимание способность самих макрофагов продуцировать этот цитокин, являющийся для них сильнейшим ингибитором. IL-10 ингибирует активность макрофагов и продукцию ими IL-12, без которого тормозится развитие CD4 и, следовательно, развивается супрессия иммунного ответа. Результаты нашего исследования согласуются с данными доступной литературы по поводу изучения цитокинов при НГЭ. Таким образом, по результатам наших исследований, наиболее выраженные иммунные нарушения происходят в цитокиновом звене, что проявляется в снижении секреции TNF α , IL-6, IL-8 и повышении выработки IL-1 β и IL-10 у женщин с НГЭ и гипотиреозом, в сравнении с пациентками с нормальным тиреоидным статусом, что свидетельствует о напряжённости иммунных реакций и истощении резерва иммунокомпетентных клеток при сочетании этих патологических процессов.

Закономерно, что у больных во второй группе количество в крови АТТГ и

АТТПО повышено. Этот факт свидетельствует о наличии в анамнезе аутоиммунного тиреоидита (АИТ), следствием, которого является гипотиреоз. Известно, что АТТПО и АТТГ, оказывают токсическое действие на организм, способствуя формированию аутоиммунной патологии репродуктивной системы. Предполагается, что анти тиреоидные антитела могут служить маркером генерализованной иммунной дисфункции и сочетаться с другими неорганоспецифическими и органоспецифическими аутоиммунными процессами, влияющим на репродуктивную функцию.

Изучены антитела к фосфолипидам (АФЛ) IgG и IgM, аутоантитела класса IgG к экстрагируемым ядерным антигенам (анти-ядерные антитела), антитела к нативной (двуспиральной) ДНК IgG и к односпиральной ДНК, а также циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Секрция АФЛ IgG и IgM у больных в обеих группах укладываются в пределы лабораторной нормы, но достоверно изменяются во 2-ой группе относительно 1-ой. Выявлено увеличение в 1,67 раза ($p < 0,05$) АФЛ IgG у женщин с СГ и в 1,4 раза ($p < 0,05$) у пациенток с МГ, и снижение АФЛ IgM в 1,78 раза ($p < 0,01$) во 2а группе и в 1,27 раза ($p < 0,05$) во 2б группе в сравнении с 1-ой группой больных. Данные нашего исследования не противоречат данным литературы относительно изучения АФЛ при гипотиреозе. Выявлена средняя прямая корреляция между уровнем ТТГ и секрецией АФЛ IgG у пациенток 2а ($r_{\eta} = 0,62$; $t_1 = 4,05$) и 2б ($r_{\eta} = 0,69$; $t_1 = 4,202$) группы, а также средняя отрицательная связь между ТТГ и количеством АФЛ IgM у женщин с СГ ($r_{\eta} = -0,62$; $t_1 = 2,74$). Относительное увеличение АФЛ IgG во второй группе больных, говорит о длительном течении патологического процесса и, вероятно, свидетельствует о более глубоких аутоиммунных нарушениях у женщин при сочетании НГЭ и гипотиреоза. В нашем исследовании выявлена активация гуморального иммунитета при сочетании НГЭ и гипотиреоза, в частности относительное повышение уровня CD20 В-лимфоцитов, являющихся главными продуцентами аутоиммунных антител класса М. Известно, что АФЛ IgM наиболее быстро реагируют на иммунный процесс, а затем их уровень снижается. Возможно, снижение их во второй группе может говорить о длительно текущем процессе, либо о не-

адекватной их выработке В-лимфоцитами, что также указывает на глубину аутоиммунных нарушений при сочетании НГЭ с гипофункцией ЩЖ. Повышение CD16 – лимфоцитов в крови, что имеет место в нашем исследовании, также косвенно подтверждает роль аутоиммунных нарушений как одного из значимых компонентов патогенеза НГЭ в сочетании с гипотиреозом. Вероятно, данный факт является одним из патогенетических обоснований особенностей течения НГЭ при гипотиреозе. Таким образом, гипотиреоз, являясь сам аутоиммунным процессом, усугубляет аутоиммунные изменения при НГЭ.

Обнаружено, что во 2-ой группе количество пациенток с наличием антиядерных антител в 1,8 раза ($p < 0,05$) больше чем в 1-ой. Продукция антител к нативной (двуспиральной) ДНК IgG у пациенток с НГЭ и гипотиреозом в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, в сравнении с 1-ой группой, а также количество ЦИК у женщин с НГЭ и СГ ($93 \pm 7,4$ усл. ед.) в 1,26 раза ($p < 0,05$), у пациенток с МГ ($123 \pm 5,6$ усл. ед.) в 1,66 раза ($p < 0,05$) выше в сравнении с 1-ой группой (74 \pm 9,6 усл. ед.) больных. Увеличение этих показателей свидетельствует об аутоиммунном характере патологии. ЦИК могут приводить к повреждению мембран и способствовать развитию иммунопатологического процесса в органах. Длительная циркуляция не утилизованных иммунных комплексов, является причиной формирования хронического патологического процесса. В нашем случае относительное увеличение ЦИК во 2-ой группе, косвенно говорит о более длительных и глубоких изменениях в иммунной системе, хронической воспалительной реакции в репродуктивной системе в ответ на эндометриоидный очаг и возможной персистенции инфекции (ИППП) при сочетании НГЭ и гипотиреоза.

Таким образом, патогенетическим обоснованием выявленных особенностей клинического течения НГЭ в сочетании с гипотиреозом являются выраженные (в сравнении с показателями при НГЭ без патологии ЩЖ) гормональные нарушения в репродуктивной системе, иммунологические изменения на системном уровне, которые проявляются угнетением клеточного, активацией гуморального иммунитета, сдвигами в цитокиновом звене и аутоиммунных процессах. Подтверждением зависимости выше указанных изменений гомеостаза от гипофункции ЩЖ являются выявленные

отрицательные и положительные средней силы коррелятивные связи между уровнями ТТГ и показателями гормонального, иммунного статуса и аутоиммунных процессов. Итак, нами установлены клинические особенности НГЭ на фоне гипофункции ЩЖ в основе которых, лежат выраженные изменения гомеостаза, происходящие в ответ на гиперпродукцию ТТГ. Согласно рекомендации ВОЗ, показаниями для назначения заместительной гормональной терапии при СГ являются повышение уровня ТТГ более 10 мМЕ/мл и беременность. В связи с тем, что в процессе собственных исследований, установлены более выраженные клинические проявления НГЭ при сочетании его с субклиническим гипотиреозом, мы полагаем, что в комплекс лечебных мероприятий данным пациенткам целесообразно включать заместительную гормональную терапию тиреотропными препаратами.

Выводы

1. Женщинам репродуктивного возраста с НГЭ необходимо проведение комплексной оценки состояния ЩЖ (УЗИ, определение гормонов ТТГ, св.Т₄, АТТПО, АТТГ). При выявлении отклонения показателей исследования от физиологической нормы – назначение консультации эндокринолога.

2. В комплекс лечебных мероприятий пациенткам репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом в сочетании с СГ следует включать заместительную гормональную терапию тиреотропными препаратами.

Литература

1. Семерикова М.В., Качалина Т.С., Стронгин Л.Г. Иммунный и гормональный статус больных с наружным генитальным эндометриозом, ассоциированным с тиреоидной патологией: Сборник трудов Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского "Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения". – 2010. – Том 148, часть III. – С. 171–174.
2. Качалина Т.С., Стронгин Л.Г., Семерикова М.В., Андосова Л.Д. Окислительный стресс при наружном генитальном эндометриозе в сочетании с гипотиреозом // Медицинский альманах. – 2010. – № 3(12). – С. 114–117.

Список сокращений

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
 ЩЖ – щитовидная железа
 ФСГ – фолликулстимулирующий гормон
 ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЛГ – лютеинизирующий гормон
 ПЛ – пролактин
 Е₂ – эстрадиол
 ТТГ – тиреотропный гормон
 св. Т₄ – свободный тироксин
 АТППО – антитела к тиреопероксидазе

АТТГ – антитела к тиреоглобулину
 ИЛ (IL) – интерлейкины
 СГ – субклинический гипотиреоз
 МГ – манифестный гипотиреоз
 РЦЭ – ретроцервикальный эндометриоз

Сведения об авторах:

Семерикова М.В., кандидат мед. наук, «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
 603950, ГСП-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1 Тел. +7-831-419-98-20. E-mail: dec-fois@gma.nnov.ru

About the authors:

Semerikova M. V., Candidate of Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of health of Russia
 10/1, Minin Sq., Nizhny Novgorod 603005 RUSSIA. Tel.: +7-831-419-98-20. E-mail: dec-fois@gma.nnov.ru

Сергеева Т.В.¹, Жаров Е.В.^{1,2}, Васильев В.В.³, Киселёва Е.В.^{3, 4}, Богатырев О.П.⁴,
 Базаева В.В.⁴, Шастак В.И.⁶, Луковкин А.В.⁵, Алёхин А.И.²

Современные возможности инновационных лазерных технологий и фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения узловых образований щитовидной и молочных желез

Центр восстановительной медицины, Москва¹,
 ЦКБ РАН, Москва²,
 ИБР им. Н.К. Кольцова РАН, Москва³,
 МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, Москва⁴,
 Новые хирургические технологии, Москва⁵,
 Medical Faculti, Universiti of Leipzig, Leipzig, Germany⁶.

Интерстициальное лазерное воздействие успешно используется при доброкачественных узловых формах заболеваний щитовидной и молочных желез. Локальное облучение побуждает специфические клеточные трансформации, определяющие реализацию лазерного эффекта. Отмечается постепенное уменьшение узлового образования вплоть до полного исчезновения. Для достижения эффекта достаточно одной адекватно проведенной процедуры. Восстановление структуры органа происходит за счет органотипической регенерации. При изучении эффектов различных волновых гармоник проведён ряд экспериментальных работ (in vivo и in vitro) по генерации синглетного кислорода без сенсибилизатора и с использованием бактериохлорина в полосе поглощения 762нм. Доказан несенсибилизированный фотоотклик, который усиливается в 30–50 раз в присутствии красителя, который впервые позволяет эффективно насыщать непосредственно опухолевой объём, повышая полезную концентрацию и снижая общебиологическую нагрузку. Уникальный эффект отмечен в различных по морфологии опухолях. Обнаружена закономерность перестройки опухолевой ткани в сторону повышения ее дифференцировки.

Ключевые слова: Щитовидная и молочные железы. Доброкачественные и злокачественные новообразования. Интерстициальное лазерное воздействие.

Sergeyeva T.V.¹, Zharov E.V.^{1,2}, Vasilyev V.V.³, Kiseleva E.V.³, Bogatyrev O.P.⁴,
 Bazayeva V.V.⁴, Shastak V.I.⁶, Lukovkin A.V.⁵, Alehin A.I.²

Modern opportunities of innovative laser technologies and Photodynamic therapy (PhDT) for the treatment of nodular lesions of the thyroid and mammary glands

¹Center for regenerative medicine, Moscow

²CKB RAS, Moscow

³IBR name N.K. Koltsova RAS, Moscow

⁴MRSRKI name M.F. Vladymirsky, Moscow

⁵New surgical technologies, Moscow

⁶Medical Faculti, Universiti of Leipzig, Leipzig, Germany

Interstitialinoe lazer influence is successfully used under non-malignant node forms of the diseases thyroïd and mammary glands. The Local irradiation spurs the specific cellular transformations, defining realization of the lazer effect. The gradual reduction of the node formation is Noted up to full disappearance. For achievement of the effect it is enough one adequately called on procedures. Recovering the structure of the organ occurs to account organotipicto regenerations. At study effect different wave harmonicas is organized row of the experimental work (in vivo and in vitro) on