

DOI: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.323

Неспецифічний захист й особливості автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу

Б.М. Лисенко¹,
О.А. Гордийчук²,
Б.В. Хабрат¹,
Т.А. Струк³,
О.О. Литвак¹,
О.Я. Гирявенко⁴,
А.Б. Хабрат¹

¹ Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

² Вінницький національний медичний університет ім. Н.І. Пирогова, Вінниця

³ Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків

⁴ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

Резюме. Мета — проаналізувати стан неспецифічного захисту й особливості автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на тлі гіпотиреозу.

Матеріал і методи. До дослідження увійшли 110 пацієнток із ЗГЕ на тлі гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), яким у Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної і клінічної медицини» Державного управління справами (ДНУ «НПЦ КПМ» ДУС) проводили загальноклінічне передопераційне обстеження, пальпацію та УЗД ЩЗ, рутинні гінекологічні обстеження — огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження. Для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні досліджували показники клітинного та гуморального імунітету: вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16); прозапальних і протизапальних цитокінів — інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, чинника некрозу пухлин α (TNF- α); імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA); антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM). Визначення вмісту цитокінів, інтерлейкінів, Ig у крові проводили імуноферментним методом.

Результати. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви — пригнічення клітинного (зниження вмісту CD3, CD4, CD8, збільшення CD16 Т-лімфоцитів) та активація гуморального (збільшення вмісту

* Адреса для листування (Correspondence): ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

© Б.М. Лисенко, О.А. Гордийчук, Б.В. Хабрат, Т.А. Струк, О.О. Литвак,
О.Я. Гирявенко, А.Б. Хабрат

Оригінальні дослідження

CD20 В-лімфоцитів, IgA і IgG) імунітету. Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між показниками тиреотропного гормону (ТТГ) і CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), між ТТГ і CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), між ТТГ і CD8 ($r = -0,51$; $t = 4,98$); прямий середньої сили зв'язок між ТТГ і CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), між ТТГ та IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$), між ТТГ та IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$), між ТТГ і CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$). У жінок із ЗГЕ та гіпотиреозом знижується вміст TNF- α (в 1,3 раза), IL-6 (в 1,5 раза), IL-8 (в 1,7 раза); підвищуються рівні IL-1 (в 1,5 раза) і IL-10 (в 1,4 раза), а також виявляються автоімунні порушення, які супроводжуються підвищенням вмісту антифосфоліпідних IgG (в 1,5 раза), антитіл до нативної (двоспиральної) ДНК IgG (в 1,2 раза) та зниженням рівня антифосфоліпідних IgM (в 1,5 раза).

Висновки. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви: пригнічення клітинного та активація гуморального імунітету — зниження вмісту CD3, CD4, CD8 і збільшення рівнів CD16 Т-лімфоцитів, CD20 В-лімфоцитів, IgA, IgG. Доведено наявність кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ у крові та імунними показниками — негативного із CD3, CD4, CD8 і позитивного із CD16, CD20, IgA та IgG. У жінок із ЗГЕ та гіпотиреозом знижуються рівні TNF- α , IL-6, IL-8, підвищується вміст IL-1, IL-10 і мають місце автоімунні порушення, що супроводжуються підвищенням показників антифосфоліпідних IgG, антитіл до нативної (двоспиральної) ДНК IgG і зниженням рівня антифосфоліпідних IgM, що свідчить про посилення автоімунних процесів у таких жінок.

Ключові слова: клітинний і гуморальний імунітет, зовнішній генітальний ендометріоз, гіпотиреоз, щитоподібна залоза, неплідність, репродуктивний вік.

Вступ

Грунтуючись на результатах різних експериментальних праць, T.G. Wegmann і співавтори 1993 року вперше запропонували концепцію, згідно з якою важливу роль у процесах росту, диференціації ендометрія та імплантації відіграють загальний і місцевий імунний гомеостаз, так званий «Т-х2 феномен», за рахунок перемикання продукції цитокінів із Т-х1 на Т-х2 тип під опосередкованим впливом прогестерону через індукцію прогестерон-індукованого блокуючого чинника (PIBF) у лімфоцитах [2-5].

Іншим механізмом впливу може бути «втручання» трофобласта в цитокінову продукцію [5-6]. У фазу інвазії ембріона екстраворсинчастий трофобласт вступає в інтимний контакт із різними материнськими клітинами, такими як залозисті, стромальні, ендотеліальні клітини та, надто, материнські лейкоцити [14-17]. Крім того, ворсинчастий трофобласт експресує ідо-леаміндіогеназу (IDO), ензим, що функціонує в циклах метаболізму триптофану, опосередковано гальмує активність материнських Т-клітин за рахунок триптофанового вилучення [21]. Окрім вищевказаного, трофобластичні клітини продукують цитокіни переважно 2-го типу, що також може скеровувати материнську відповідь шляхом гальмування цитотоксичної активності Т-лімфоцитів [8]. Одними з перших змін у периферичній імунній відповіді є збільшення кількості лейкоцитів [2, 21-23].

Успішність вагітності підтримується в основному Т-х2 типом реакції [23]. Цитокіни 1-го типу можуть прямо або опосередковано руйнувати ембріон через активацію цитотоксичності. Так, TNF- α може викликати некроз імплантованого ембріона, інтерферон- γ пригнічує секрецію CSF-1, що сприяє забезпеченню росту та диференціації бластоцисти. Серед цитокінів Т-х2 типу, мабуть, найважливішим є IL-10. Цей цитокін продукується у великій кількості в децидуальному шарі на материнсько-фетальному кордоні. Ін'єкції IL-10 клону мишей, схильних до самоабортів, забезпечували зберігання вагітності, і навпаки, введення їм анти-IL-10-антитіл збільшувало кількість самоабортів [21].

Материнські Т-клітини теоретично не можуть ані розпізнати, ані зруйнувати фетальні клітини, які не мають антигенів класичних МНС молекул класів 1 і 2. Децидуальні лімфоцити також не можуть *in vitro* зруйнувати клітини трофобласта першого триместру, але, якщо їх короткий час витримати з IL-2, вони активізуються та стають здатними специфічно розпізнавати та вбивати клітини, які не мають або мають мало антигенів класу МНС 1 [7, 8, 23, 26].

Метою даної роботи був аналіз стану неспецифічного захисту й особливостей автоімунних процесів у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) на тлі гіпотиреозу.

Для реалізації поставленої мети вирішували такі завдання: визначення чинників преморбід-

ного тла у хворих на ЗГЕ та гіпотиреоз жінок, з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні в цих пацієнток, дослідження кореляційних взаємин між рівнями ТТГ та імунними показниками.

Матеріал і методи

До дослідження увійшли 110 пацієнток із ЗГЕ на тлі ГТ, яким у ДНУ «НПЦ КПМ» ДУС проводили загальноклінічне передопераційне обстеження, пальпацію та УЗД ШЗ, рутинні гінекологічні обстеження — огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження. Для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні досліджували показники клітинного та гуморального імунітету: вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16); прозапальних і протизапальних цитокінів — інтерлейкінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, чинника некрозу пухлин α (TNF- α); імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA); антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM). Визначення вмісту цитокінів, інтерлейкінів, Ig у крові проводили імуноферментним методом.

Було сформовано 2 клінічні групи. Перша дослідна група (n=50) — 10 (20,0%) хворих лікувалися з приводу неплідності, у ході обстеження було виявлено осередки ЗГЕ по очеревині малого таза; 15 (30,0%) жінок звернулися до гінеколога зі скаргами на дисменорею, диспареунію, біль у ділянці таза, за результатами комплексного обстеження було виявлено ЗГЕ; 25 (50,0%) пацієнток підійшли на планове оперативне лікування з приводу ендометріюїдних кіст яєчників. Друга дослідна група (n=60) — 39 (65,0%) жінок, які первинно зверталися до ендокринолога та лікувалися з приводу гіпотиреозу, що виник унаслідок аутоімунного тиреоїдиту (АІТ), але після обстеження гінекологом у зв'язку зі скаргами на біль унизу живота та дисменорею в них було виявлено ЗГЕ, 12 (20,0%) із них звернулися до гінеколога зі скаргами на неплідність, після дообстеження в 5 п'яти з них виявлено ендометріюїдні кісти яєчників, у семи — осередки ЗГЕ по очеревині малого таза. Двадцять одна (35,0%) жінка скаржилася на постійний біль у ділянці таза та диспареунію, за результатами лапароскопії в них виявлено ЗГЕ (малі форми й ендометріюїдні кісти), в анамнезі — АІТ, на момент обстеження — гіпотиреоз.

Середній вік жінок у 1-й групі становив 31,7 $\pm$ 1,7 року та був вірогідно нижчим (p<0,05) від показника в 2-й групі (35,4 $\pm$ 1,3 року). В обох групах тривалість ЗГЕ становила від 3 до 8 років. Тривалість захворювання по групах вірогідно не різнилась і в 1-й групі становила 4,8 $\pm$ 1,6 року, у другій — 5,2 $\pm$ 1,8 року. У 45,0% випадків пацієнтки 2-ї групи та в 34,0% — 1-ї групи отримували раніше гормональне лікування з тимчасовим позитивним ефектом.

Результати та обговорення

У ході збирання анамнестичних даних звернув на себе увагу ранній початок статевого життя в обстежених — у понад 75% випадків перший коїтус відбувся у віці до 18 років. До моменту обстеження мали понад 3 партнери 56,0% жінок у 1-й і 65,0% у 2-й групі, що зумовило високий ризик у них захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом.

Характеристику інфекцій, які передаються статевим шляхом, наведено в **таблиці 1**.

Отримані дані засвідчили, що кількість жінок із герпесною й уреаплазмозною інфекціями в 2-й групі була вірогідно більшою порівняно з такою в 1-й групі (p<0,05). Інфікованість двома та більше збудниками в 1-й групі становила 18,0%, у 2-й — 21,7%.

Відзначено часте поєднання ЗГЕ з іншою патологією жіночих статевих органів: у 82,0% випадків у 1-й групі та 75,0% — у другій.

Характер супутньої патології геніталій, структуру екстрагенітальної патології та раніше перенесених хірургічних втручань у цих жінок описано нами раніше [1].

У процесі дослідження для з'ясування характеру порушень імунного статусу на системному рівні в пацієнток із ЗГЕ та гіпотиреозом хворих 2-ої групи розділи на дві підгрупи. Підгрупа 2.1 (n=30) — пацієнтки із субклінічним гіпотиреозом

Таблиця 1. Структура супутніх інфекцій, які передаються статевим шляхом, в обстежених

Збудник	Група			
	1 (n=50)		2 (n=60)	
	n	%	n	%
<i>Chlamidia trachomatis</i>	12	24	15	25
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	13	26	25	41,7*
<i>Mycoplasma genitalium</i>	14	28	10	16,7
<i>Herpes I, II</i>	33	66	43	71,7*

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 (p<0,05).

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Показники клітинного імунітету в обстежених жінок

Показник	Група 1		Підгрупа 2.1		Підгрупа 2.2	
	M±m ×10 ⁹ /л	%	M±m ×10 ⁹ /л	%	M±m ×10 ⁹ /л	%
CD3	1,9±0,2	63±3,9	1,1±0,1*	55,8±2,5*	1,2±0,2*	56±2,1*
CD4	1,3±0,2	42±4	0,9±0,07	33±1,7*	1,0±0,05*	35±1,9*
CD8	1,4±0,15	45,2±1,9	0,8±0,02**	29,5±1,3**	0,9±0,03**	31,5±2,1**
CD16	0,5±0,04	16±1,5	0,7±0,06*	19±1,6	0,8±0,04**	20±1,5*
IPI	0,93±0,01		1,12±0,08*		1,11±0,03*	

Примітка: IPI — імунорегуляторний індекс; *, ** — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p<0,05$ і $p<0,01$ відповідно).

зом: 4 (13,3%) з ендометріозом очеревини малого таза (ЕО), 6 (20,0%) із поширеними формами ЗГЕ, 8 (26,7%) з ендометріодними кістами яєчників (ЕКЯ), 12 (40,0%) із ретроцервікальним ендометріозом (РЦЕ). Підгрупа 2.2 (n=30) — пацієнтки з маніфестним гіпотиреозом: 4 (13,3%) із поширеними формами ЗГЕ, 4 (13,3%) із РЦЕ, 9 (30,0%) з ЕО, 13 (43,3%) з ЕКЯ.

Результати дослідження показників клітинного імунітету в обстежених наведено в таблиці 2.

Визначено, що показники CD3-лімфоцитів (загальні Т-лімфоцити) в усіх пацієнток укладалися в референтні лабораторні значення, проте кількість CD3 у жінок із ЗГЕ та супутнім субклінічним гіпотиреозом становила $55,8\pm2,5\%$, із маніфестним гіпотиреозом — $56,0\pm2,1\%$, що вірогідно нижче порівняно з показником 1-ї групи — $63,0\pm3,9\%$ ($p<0,05$).

Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між показниками ТТГ і CD3 у підгрупах 2.1 ($r=-0,69$; $t=4,1$) і 2.2 ($r=-0,59$; $t=5,1$).

Середні величини CD4-лімфоцитів (Т-хелпери) у жінок 1-ї групи дещо перевищили, а в 2-й укладалися в лабораторні норми. Проте в підгрупі 2.2 вони були вірогідно ($p<0,05$) нижчими від таких у групі пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Доведено наявність негативної середньої сили кореляції між ТТГ і CD4 у хворих із ЗГЕ і з маніфестним гіпотиреозом ($r=-0,59$; $t=4,14$).

Аналогічні дані отримано і для показників CD8-лімфоцитів (Т-супресори). Хоча їх кількість не перевищила лабораторні норми, їх рівень у крові хворих із субклінічним гіпотиреозом був вірогідно нижчим ($p<0,01$) порівняно з показником жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і CD8 у хворих у підгрупах 2.1 ($r=-0,58$; $t=5,78$) і 2.2 ($r=-0,51$; $t=4,98$).

Протилежні результати отримано для рівня CD16-лімфоцитів (NK — нормальні кілери)

Таблиця 3. Показники гуморального імунітету в обстежених, M±m

Показник	Група 1	Підгрупа 2.1	Підгрупа 2.2
IgA, г/л	1,3±0,15	2,2±0,3*	3,1±0,3**
IgG, г/л	15,5±0,2	16,7±0,3*	16,2±0,3*
IgM, г/л	2,25±0,9	2,66±0,5	2,7±0,15
CD20, ×10 ⁹ /л	0,57±0,04	0,7±0,02**	0,73±0,03**
CD20, %	18,3±1,1	20,1±1,1	21±1,3*

Примітка: *, ** — вірогідна різниця з показником групи 1 ($p<0,05$ і $p<0,01$ відповідно).

в крові. Так, у хворих із ЗГЕ та субклінічним і маніфестним гіпотиреозом (підгрупи 2.1 і 2.2 відповідно) середні рівня CD16 вірогідно перевищували ($p<0,05$) відповідний показник жінок із ЗГЕ без тиреоїдної патології та були дещо вищими за лабораторну норму.

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок між ТТГ і CD16 у хворих із маніфестним ($r=0,53$; $t=4,87$) і субклінічним ($r=0,69$; $t=5,57$) гіпотиреозом.

Імунорегуляторний індекс в усіх обстежених в обох групах було знижено і виявлено вірогідну різницю ($p<0,05$) показників 1-ї та 2-ї груп.

Досліджено основні показники гуморального імунітету в кожній групі жінок (табл. 3).

Показники IgG, IgM, IgA в усіх жінок в обох групах були в межах лабораторної норми. Натомість виявлено деякі особливості секреції їх у хворих із ЗГЕ в поєднанні з гіпотиреозом. Так, кількість IgA в жінок із ЗГЕ та субклінічним гіпотиреозом вірогідно перевищувала показник 1-ї групи. Оскільки IgA є маркером автоімунних процесів, його збільшення пацієнток із ЗГЕ на тлі гіпотиреозу свідчить про активацію імунної реактивності організму у відповідь на більш виражену автоімунну агресію.

За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок ($r=0,61$; $t=4,82$) між секрецією ТТГ і IgA у хворих із маніфестним гіпотиреозом.

Рівні IgG у хворих підгруп 2.1 і 2.2 вірогідно ($p < 0,05$) перевищували аналогічний показник у хворих 1-ї групи.

Кореляційний аналіз виявив прямий середньої сили зв'язок між секрецією ТТГ і IgG у пацієнток із субклінічним гіпотиреозом ($r = 0,54$; $t = 5,81$).

Відносно кількості IgM у 1-й і 2-й групі хворих вірогідних відмінностей виявлено не було ($p > 0,05$).

Кількість В-лімфоцитів (CD20) значуще не відрізнялася від середніх нормативних показників. Натомість у пацієнток із ЗГЕ та субклінічним і маніфестним гіпотиреозом цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,01$) за такий у групі жінок із ЗГЕ без патології ЩЗ.

Виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ТТГ і секрецією CD20 у хворих із маніфестним ($r = 0,51$; $t = 5,87$) і субклінічним ($r = 0,43$; $t = 4,17$) гіпотиреозом.

Дуже важливим для характеристики стану імунітету є дослідження чинників неспецифічного захисту організму (цитокінів). Виявлено, що кількість цитокінів у крові всіх пацієнток перевищувала нормативні показники. Секреція IL-1 у жінок із ЗГЕ та ГТ становила $5,3 \pm 0,7$ пг/мл у підгрупі 2.1, $4,8 \pm 0,7$ пг/мл у підгрупі 2.2, що вірогідно вище ($p < 0,05$) за показники пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ ($3,4 \pm 0,6$ пг/мл). За результатами кореляційного аналізу виявлено прямий середньої сили зв'язок між рівнями ТТГ та IL-1 у підгрупах 2.1 ($r = 0,548$; $t = 5,853$) і 2.2 ($r = 0,561$; $t = 3,081$).

Секреція TNF- α в жінок із ЗГЕ та субклінічним ГТ ($8,2 \pm 1,3$ пг/мл) і маніфестним ГТ ($8,5 \pm 0,7$ пг/мл) була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) від такої в пацієнток із ЗГЕ та нормальним тиреоїдним статусом ($11,0 \pm 0,9$ пг/мл). У підгрупах 2.1 ($r = -0,506$; $t = 3,73$) і 2.2 ($r = -0,52$; $t = 4,108$) виявлено негативний середньої сили кореляційний зв'язок між секрецією ТТГ і TNF α .

Середні показники IL-8 у жінок підгруп 2.1 становили $56,0 \pm 10$ пг/мл, підгрупи 2.2 – $60,0 \pm 8$ пг/мл, що вірогідно ($p < 0,05$) нижче від показника пацієнток із ЗГЕ без патології ЩЗ ($98,0 \pm 20,0$ пг/мл). Виявлено зворотну середньої сили кореляцію між ТТГ і IL-8 у хворих у підгрупах 2.1 ($r = -0,656$; $t = 6,4$) і 2.2 ($r = 0,512$; $t = 3,81$).

Відносно кількості в сироватці крові IL-6 простежено аналогічну ситуацію. У жінок із ЗГЕ і субклінічним ГТ його рівень становив

$7,4 \pm 1,5$ пг/мл, у хворих із маніфестним ГТ – $7,1 \pm 0,9$ пг/мл, що вірогідно нижче ($p < 0,05$) від такого групи 1 ($11,0 \pm 1,4$ пг/мл). За даними кореляційного аналізу виявлено середньої сили зворотний зв'язок між кількістю ТТГ і IL-6 у підгрупах 2.1 ($r = -0,66$; $t = 7,4$) і 2.2 ($r = -0,59$; $t = 3,72$).

У жінок із ЗГЕ і субклінічним ГТ кількість IL-10 становила $14,0 \pm 0,8$ пг/мл, що вірогідно вище ($p < 0,05$) за показник хворих групи 1 ($10,1 \pm 1,6$ пг/мл). Виявлено середню пряму кореляцію між рівнями ТТГ і IL-10 у пацієнток підгрупи 2.1 ($r = 0,57$; $t = 6,02$).

Також визначено деякі показники аутоімунних процесів в обстежених жінок.

Рівні антитіл до фосфоліпідів (АФЛ) IgG у хворих обох груп укладалися в лабораторні норми, проте вони виявилися вірогідно збільшеними ($p < 0,05$) у пацієнток із ЗГЕ і ГТ (2.1 підгрупа – $6,7 \pm 0,9$ Од/мл, 2.2 підгрупа – $5,6 \pm 0,8$ Од/мл) порівняно з такими у хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ ($4 \pm 1,2$ Од/мл). Виявлено також середню пряму кореляцію між рівнем ТТГ і секрецією АФЛ IgG у пацієнток із субклінічним ($r = 0,62$; $t = 4,05$) і маніфестним гіпотиреозом ($r = 0,69$; $t = 4,202$).

Показники АФЛ IgM у всіх пацієнток в обох групах також укладалися в лабораторну норму, але секреція їх у жінок із ЗГЕ та супутнім субклінічним ГТ становила $3,2 \pm 1,4$ Од/мл, із маніфестним – $4,5 \pm 0,3$ Од/мл, що достовірно нижче ($p < 0,01$ і $p < 0,05$ відповідно), ніж у групі хворих із ЗГЕ без патології ЩЗ ($5,7 \pm 0,8$ Од/мл). За даними кореляційного аналізу виявлено середньої сили негативний зв'язок між ТТГ і АФЛ IgM у підгрупі 2.1 ($r = -0,62$; $t = 2,74$).

Рівень у крові аутоантитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) у жінок групи 2 (2.1 – 130 ± 32 мМО/мл, 2.2 – 101 ± 28 мМО/мл) був вірогідно ($p < 0,01$) більшим за такий у пацієнток групи 1 ($2,0 \pm 0,5$ мМО/мл).

Кількість у крові аутоантитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) змінювалася аналогічно й у підгрупі 2.1 становила 126 ± 45 Од/мл, 2.2 – 317 ± 65 Од/мл, що вірогідно вище ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно) за показник групи 1 ($4,7 \pm 0,3$ Од/мл). Цей факт свідчить про наявність АІТ, наслідком якого є ГТ.

У діагностиці системних ушкоджень аутоімунного характеру велике значення має якісне визначення аутоантитіл IgG до ядерних антигенів (антиядерні антитіла), що екстрагуються,

Оригінальні дослідження

кількість антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG та антитіл до односпіральної ДНК, а також концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які є маркерами латентних автоімунних процесів.

Реакція на антинуклеарні антитіла в групі 1 була негативною в 76,0% випадків, позитивною — у 24,0%, що вірогідно менше ($p < 0,05$) від показника групи 2 — 43,3%. Рівні антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG практично в усіх жінок в обох групах не виходили за межі лабораторної норми, проте в пацієток із субклінічним ГТ і ЗГЕ ($18,5 \pm 1,5$ Од/мл) і в підгрупі 2.2 ($18 \pm 1,1$ Од/мл) цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,05$) за такий групи 1 ($15,0 \pm 0,9$ Од/мл). Реакція на антитіла до односпіральної ДНК у більшості обстежених була негативною без міжгрупових відмінностей.

Кількість ЦІК у всіх жінок в обох групах була в межах лабораторної норми, проте в групі 2 ($2.1 - 93,0 \pm 7,4$ ум. од.; $2.2 - 123,0 \pm 5,6$ ум. од.) їх рівень вірогідно перевищував ($p < 0,05$) такий у хворих групи 1 ($74,0 \pm 9,6$ ум. од.).

Отже, за поєднання ЗГЕ та ГТ відбуваються зміни в цитокіновій ланці імунітету, які проявляються зниженням вмісту в крові TNF- α , IL-6, IL-8, підвищенням рівнів IL-1 і IL-10, що свідчить про пригнічення клітинного імунітету, а також автоімунні порушення, які супроводжуються підвищенням показників АФЛ IgG та антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG.

Висновки

1. За поєднання ЗГЕ та гіпотиреозу відбуваються виражені імунні зсуви: пригнічення клітинного та активація гуморального імунітету — зниження вмісту CD3 на 7,2%, CD4 на 8,1%, CD8 на 15,2%, збільшення рівнів CD16 Т-лімфоцитів на 3,5%, CD20 на 3,3%, IgA в 1,9 раза, IgG в 1,2 раза.
2. Доведено наявність кореляційного зв'язку між рівнем ТТГ у крові та імунними показниками — негативного із CD3, CD4, CD8 і позитивного із CD16, CD20, IgA та IgG.
3. У жінок із генітальним ендометріозом і гіпотиреозом знижуються рівні TNF- α в 1,3 раза, IL-6 в 1,5 раза, IL-8 в 1,7 раза, підвищується вміст IL-1 в 1,5 раза, IL-10 в 1,4 раза, та мають місце автоімунні порушення, що супроводжуються підвищенням показників ан-

тифосфоліпідних IgG в 1,5 раза, антитіл до нативної (двоспіральної) ДНК IgG в 1,2 раза та зниженням рівня антифосфоліпідних IgM в 1,5 раза, що свідчить про посилення автоімунних процесів у таких жінок.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення особливостей поопераційних змін клітинного та гуморального імунітету в пацієток із зовнішнім генітальним ендометріозом на тлі гіпотиреозу.

У даній публікації немає конфлікту інтересів.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні.

Список використаної літератури

1. Лисенко БМ, Хабрат БВ, Литвак ОО, Гирявенко ОЯ, Гордійчук ОА, Струк ТА, Хабрат АБ. Гормональний статус хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом у поєднанні з гіпотиреозом. Клінічна та профілактична медицина. 2019;2(8):58-68. (Lysenko BM, Khabrat BV, Lytvak OO, Huryavenko OYA, Hordiychuk OA, Struk TA, Khabrat AB. Hormonal status of patients with external genital endometriosis in combination with hypothyroidism. Klinichna ta profilaktychna medytsyna. 2019;2(8):58-68).
2. Moore DC. Natural course of «subclinical» hypothyroidism in childhood and adolescence. Arch Pediatr Adolesc Med. 2015;150:293-7.
3. Glinier D. Pregnancy and iodine. Thyroid. 2015;11:471-81.
4. Кравченко ВІ. Йодний дефіцит як причина високої розповсюдженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. Журнал НАМН України. 2016;2(22):222. (Kravchenko VI. Iodine deficiency as a cause of high prevalence of thyroid pathology among the population of Chernobyl affected regions. Zhurnal NAMN Ukrayiny. 2016;2(22):222).
5. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Пузий АН. Гормональные основы инволюции репродуктивной системы женщины (обзор литературы). Здоровье женщины. 2010;5:167-72. (Dubossarskaya ZM, Dubossarskaya YuA, Puzyi AN. Hormonal basis of the involution of the reproductive system of women (literature review). Zdorov'ye zhenshchiny. 2010; 5:167-72).
6. Вовк ІБ, Нетреба Н І, Горбань Н Є. Особливості засівання та активності реплікації вірусу генітального герпесу в різних біологічних середовищах у жінок із ретенційними кістами яєчників на тлі хронічних запальних захворювань геніталій. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011; 73(3):109-14. (Vovk IB, Netreba NI, Horban NYe. Features of sowing and replication activity of genital herpes virus in different biological environments in women with retentive ovarian cysts against chronic inflammatory genital diseases. Pediatriya, akusherstvo ta hinekologiya. 2011; 3:109-14).
7. Nøhr SB, Lawberg P, Børslum KG, Pedersen KM, Johannesen PL, Damm P, et al. Iodine status in neonates in Denmark: regional variations and dependency on maternal iodine supplementation. Acta Paediatr. 2015;83:578-82.
8. Bernal J, Nunez J. Thyroid hormones and brain development. Eur J Endocrinol. 2011;133:390-8.

9. Вовк ІБ, Кондратюк ВК, Ревенко ОО, Горбань Н Є. Якість життя у жінок з безплідністю та штучним перериванням вагітності в анамнезі. Перинатологія та педіатрія. 2010;4:123-9. (Vovk IB, Kondratyuk VK, Revenko OO, Horban NE. Quality of life in women with a history of infertility and artificial abortion. Perinatolohiya ta pediatriya. 2010;4:123-9).
10. Траверсе ГМ, Зюзіна ЛС, Дудченко ТН. Влияние йодной обеспеченности кормящих матерей на становление вегето-висцеральных функций ЦНС и функционирования пищеварительного тракта преждевременно родившихся детей. Здоровье женщины. 2010;10(56):120-4. (Traverse HM, Zyuzyna LS, Dudchenko TN. The influence of iodine supply of nursing mothers on the formation of vegetative-visceral functions of the central nervous system and the functioning of the digestive tract of prematurely born children. Zdorov'ye zhenshchiny. 2010;10(56):120-4).
11. Маркевич ВЕ, Тарасова ІВ, Турова ІО, Маркевич ВВ. Особливості впливу токсичних мікроелементів на систему мати-плацента-плід у разі затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Сучасна педіатрія. 2010;3(31):140-2. (Markevych VE, Tarasova IV, Turova IO, Markevych VV. Features of the influence of toxic trace elements on the mother-placenta-fetal system in case of delayed fetal development. Suchasna pediatriya. 2010;3(31):140-2).
12. Коханевич ЕВ, Судомо ІА, Берестовой ОА. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? Вісник акушерів-гінекологів України. 2002;2:24-34. (Kokhanevych EV, Sudoma IA, Berestovoy OA. Genital endometriosis and infertility: IVF or surgery? Visnyk akusheriv-hinekolohiv Ukrayiny. 2002;2:24-34).
13. Судомо ІО, Тавокина ЛВ, Зінченко ВМ. Комплексне дослідження клінічних ознак та цитогенетичної природи спонтанних абортів в першому триместрі вагітності. Вісник акушерів-гінекологів України. 2002;5/6:47-50. (Sudoma IO, Tavokina LV, Zinchenko VM. A comprehensive study of the clinical features and cytogenetic nature of spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy. Visnyk akusheriv-hinekolohiv Ukrayiny. 2002;5/6:47-50).
14. Roig B, Mnif W, Hadj H. Critical reviews in environmental science and technology. Taylor and Francis Ltd. 2015;21:2297-351.
15. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus pituitary adrenal and the hypothalamus pituitary thyroid axes. Horm Metab Res. 2015;37(9):577-84.
16. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clin Obstet & Gynecology. 2015;40(1):3-15.
17. May S, May W, Bourdoux P, Pino S, Sullivan KM, Maberly GF. Validation of a simple, manual urinary iodine method for estimating the prevalence of iodine deficiency disorders, and interlaboratory comparison with other methods. Am J Clin Nutr. 2015;65:1441-5.
18. Boyages S. Iodine deficiency disorders. J Clin Endocrinol Metab. 2015;77: 587-96.
19. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2015;21(10):1081-125.
20. Чернышов ВП, Судомо ІА, Донской БВ, Гончарова ЯА. Множественные иммунные акцентуации при неудачах имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения и эффективность применения внутривенного иммуноглобулина. Журнал Національної академії медичних наук України. 2013;19(2):212-8. (Chernyshov VP, Sudoma IA, Donskoy BV, Goncharova YaA. Multiple immune accentuations in case of implantation failures in in vitro fertilization cycles and the effectiveness of the use of intravenous immunoglobulin. Zhurnal Natsional'noi akademii medichnikh nauk Ukraini. 2013; 19(2):212-8).
21. Трошина ЕА. Профилактика заболеваний, связанных с дефицитом йода в группах высокого риска их развития: современные подходы. Педиатрическая фармакология. 2010; 3:46-50. (Troshyna YeA. Prevention of diseases associated with iodine deficiency in high-risk groups of their development: modern approaches. Pediatricheskaya farmakologiya. 2010;3:46-50).
22. Захаренко ОС. Стан вродженого неспецифічного та набутого специфічного імунітету у жінок із безпліддям, при малих формах ендометріозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2012;11(1):61-5. (Zakharenko OS. The condition of congenital nonspecific and acquired specific immunity in women with infertility, with small forms of endometriosis. Klinichna ta eksperymental'na patolohiya. 2012;11(1):61-5).
23. Молчанова ОВ. Частота захворюваності на уrogenітальні інфекції у жінок з генітальним ендометріозом. Вісник наукових досліджень. 2013;2:20-1. (Molchanova OV. Incidence rates of urogenital infections in women with genital endometriosis. Visnyk naukovykh doslidzhen'. 2013;2:20-1).
24. Оксюта ВМ, Мазорчук БФ, Дністрянська АП. Стан менструальної функції у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2011;2(15):282-4. (Oksyuta VM, Mazorchuk BF, Dnistrianska AP. State of menstrual function in women with infertility on a background of hypothyroidism. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2011;2(15):282-4).
25. Герич ОХ. Множинні механізми змін метаболізму ксенобіотиків у вагітних. Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. 2011; 15(2):381-5. (Herych OKh. Multiple mechanisms of changes in xenobiotic metabolism in pregnant women. Visnyk Vinnyts'koho nats. med. un-tu. 2011;15(2):381-5).

(Надійшло до редакції 07.11.2019 р.)

Неспецифическая защита и особенности аутоиммунных процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипотиреоза

Б.М. Лысенко¹, О.А. Гордийчук², Б.В. Хабрат¹, Т.А. Струк³, Е.О. Литвак¹, Е.Я. Гирявенко⁴, А.Б. Хабрат¹

¹ Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

² Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница

³ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

⁴ Государственное учреждение «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

Резюме. Цель — проанализировать состояние неспецифической защиты и особенности аутоиммунных процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом на фоне гипотиреоза.

Материал и методы. В ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ДУС проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование 110 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на фоне гипотиреоза. Для выяснения характера нарушений иммунного статуса на системном уровне исследовали показатели клеточного и гуморального иммунитета: содержание субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), провоспалительных и противовоспалительных цитокинов — интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухолей α (ФНО-α); иммуноглобулинов IgG, IgM, IgA; антител к фосфолипидам IgG, IgM. Содержание цитокинов, интерлейкинов, Ig в крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. При сочетании НГЭ и гипотиреоза происходят выраженные иммунные сдвиги, которые проявляются в угнетении клеточного (снижение количества CD3, CD4, CD8, увеличение CD16 Т-лимфоцитов) и активации гуморального (увеличение уровней CD20 В-лимфоцитов, IgA и IgG) иммунитета. Доказано наличие корреляционных связей средней силы уровня ТТГ с иммунными

Оригінальні дослідження

ми показателями: отрицательной с CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), ($r = -0,51$; $t = 4,98$) и положительной с CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$), IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$) и IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$). У женщин с НГЭ и гипотиреозом снижаются уровни TNF- α (в 1,3 раза), IL-6 (в 1,5 раза), IL-8 (в 1,7 раза) и повышаются показатели IL-1 (в 1,5 раза) и IL-10 (в 1,4 раза), а также имеют место аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются повышением уровня антифосфолипидных IgG (в 1,5 раза), антител к нативной (двуспиральной) ДНК IgG (в 1,2 раза) и снижением количества антифосфолипидных IgM (в 1,5 раза), что свидетельствует о более выраженных аутоиммунных нарушениях у этих женщин.

Выводы. При сочетании НГЭ и гипотиреоза происходят выраженные иммунные сдвиги: угнетение клеточного и активация гуморального иммунитета — снижение содержания CD3, CD4, CD8 и увеличение уровней CD16 Т-лимфоцитов, CD20 В-лимфоцитов, IgA, IgG. Доказано наличие корреляционной связи между уровнем ТТГ в крови и иммунными показателями — негативной с CD3, CD4, CD8 и позитивной с CD16, CD20, IgA и IgG. У женщин с НГЭ и гипотиреозом снижаются уровни TNF- α , IL-6, IL-8, повышается содержание IL-1, IL-10 и происходят аутоиммунные нарушения, которые сопровождаются повышением показателей антифосфолипидных IgG, антител к нативной (двуспиральной) ДНК IgG и снижением уровня антифосфолипидных IgM, что свидетельствует об усилении аутоиммунных процессов у таких женщин.

Ключевые слова: клеточный и гуморальный иммунитет, наружный генитальный эндометриоз, гипотиреоз, щитовидная железа, бесплодие, репродуктивный возраст.

Nonspecific protection and features of autoimmune processes in patients with external genital endometriosis against hypothyroidism

B.M. Lysenko¹, B.V. Khabrat¹, A.A. Gordejchuk², T.A. Struk³, O.O. Lytvak¹, O.Ya. Giryavenko⁴, A.B. Khabrat¹

¹ State Scientific Center of the «Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine», State Administration of Affairs, Kyiv

² Vinnitsa N. Pirogov National Medical University, Vinnitsa

³ Kharkov Medical Academy of postgraduate education, Kharkov

⁴ State institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. The purpose of the study was to analyze the status of cellular and humoral immunity in patients with external genital endometriosis (EGE) on the background of hypothyroidism.

Material and methods. A general clinical, laboratory and instrumental examination of 110 patients with EGE in the presence of hypothyroidism was conducted at the Scientific and Practical Center for Preventive and Clinical Medicine. To elucidate the nature of immune status disorders at the systemic level, we examined the indicators of cellular and humoral immunity: the content of subpopulations of T and B lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16), pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines — interleukins IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor α (TNF- α), IgG, IgM, IgA immunoglobulins, antibodies to IgG phospholipids, IgM. The content of cytokines, interleukins, Ig in the blood was determined by enzyme immunoassay.

Results. With the combination of OGE and hypothyroidism, pronounced immune shifts occur, which are manifested in inhibition of cellular (decrease in the number of CD3, CD4, CD8, increase in CD16 T-lymphocytes) and activation of humoral (increase in levels of CD20 B-lymphocytes, IgA and IgG) immunity. The presence of correlations of an average strength of TSH level with immune parameters was proved: negative with CD3 ($r = -0,59$; $t = 5,1$), CD4 ($r = -0,59$; $t = 4,14$), ($r = -0,51$; $t = 4,98$) and positive with CD16 ($r = 0,69$; $t = 5,57$), CD20 ($r = 0,43$; $t = 4,17$), IgA ($r = 0,61$; $t = 4,82$) and IgG ($r = 0,54$; $t = 5,81$). In women with OGE and hypothyroidism, levels of TNF- α (1.3 times), IL-6 (1.5 times), IL-8 (1.7 times) decrease and IL-1 (1.5 times) and IL-10 (1.4 times), as well as autoimmune disorders that are accompanied by an increase in antiphospholipid IgG (1.5 times), antibodies to native (double-stranded) IgG DNA (1.2 times) and a decrease in the number of antiphospholipid IgM (1.5 times), which indicates a more pronounced autoimmune disorders in these women.

Conclusions. With the combination of OGE and hypothyroidism, pronounced immune shifts occur: inhibition of cellular and activation of humoral immunity — a decrease in the content of CD3, CD4, CD8 and an increase in the levels of CD16 T-lymphocytes, CD20 B-lymphocytes, IgA, IgG. The presence of a correlation between the level of TSH in the blood and immune indicators is proved — negative with CD3, CD4, CD8 and positive with CD16, CD20, IgA and IgG. In women with OGE and hypothyroidism, the levels of TNF- α , IL-6, IL-8 decrease, the content of IL-1, IL-10 increases and autoimmune disorders occur, which are accompanied by an increase in antiphospholipid IgG, antibodies to native (double-stranded) IgG DNA and a decrease in the level of antiphospholipid IgM, which indicates an increase in autoimmune processes in such women.

Keywords: cellular and humoral immunity, external genital endometriosis, hypothyroidism, thyroid gland, infertility, reproductive age.