

DOI: 10.26693/jmbs03.05.154

УДК 616-073.48+618.1:616.831.45

Постоленко В. Ю.

ГОРМОНАЛЬНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІОЗУ МАТКИ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА БЕЗПЛІДДЯМ

Запорізький державний медичний університет, Кафедра акушерства,
гінекології і репродуктивних технологій ФПО, Україна

tatyana.torak@gmail.com

Метою дослідження стало визначення особливостей гормонального, імунологічного та ендотеліального статусу у жінок з аденоміозом та патологією щитоподібної залози при лікуванні безпліддя. Всього було обстежено 64 жінки, які проходили підготовку до ЕКЗ у програмі ДРТ у зв'язку з безпліддям. Першу клінічну групу склали жінки з ендометріозом матки без патології щитоподібної залози – 24 (37,5%). Другу клінічну групу склали жінки з патологією щитоподібної залози та ендометріозом матки – 20 (31,25%). Контрольну групу склали жінки без ознак ендометріозу та патології щитоподібної залози – 20 (31,25%). Визначені ультразвукові особливості вузлової та дифузної форм аденоміозу, зміни у гормональному, імунному, ендотеліальному статусі при ендометріозі матки та гіпотиреозі у жінок з безпліддям.

Ключові слова: ендометріоз матки, гіпотиреоз, безпліддя, локальний імунітет, ендотеліальний статус, ультразвукове дослідження, інтерлейкіни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у рамках НДР «Клініко-патогенетичні особливості та шляхи корекції патологічних станів репродуктивної системи жіночого організму у різні вікові періоди», № держ. реєстрації 0116U004978, шифр теми 14.01.01 прикладна.

Вступ. Останні десятиріччя характеризуються все більшим розповсюдженням допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя. Згідно літературних даних, частота ендометріозу у жінок з безпліддям коливається від 30 до 60%, крім того, ендометріоз і, зокрема, аденоміоз, перешкоджають підвищенню результативності екстракорпорального запліднення [1]. У той же час, в Україні багато жінок репродуктивного віку мають патологію щитоподібної залози, що впливає на їх генеративну, менструальну та інші функції, призводить до змін імунної, нейроендокринної, гемокоагуляційної

систем, що є пусковим механізмом безпліддя [2].

Постановка проблеми. Ендометріоз – одна з найгостріших проблем сучасної гінекології після запальних захворювань та міоми матки. Частота ендометріоза сягає 10-80% та не має тенденції до зниження, при цьому 30-40% хворих на ендометріоз мають скарги на безпліддя [1, 3]. Патогенез безпліддя при ендометріозі вважається багатофакторним, але до теперішнього часу не з'ясовано яким чином декілька невеликих ендометріодних гетеротопій призводять до безпліддя. Для пояснення причин безпліддя при ендометріозі висувається ряд механізмів – це ендокринні порушення, які включають ановуляцію, порушення секреції пролактину, синдром лютеїнізації неовульованого фолікула, порушення функції сперматозоїдів або ооцитів, ендокринопатії, імунні реакції. При тяжкій формі ендометріоза безпліддя пояснюється анатомічними порушеннями, зумовленими спайковим процесом навкруги яєчників та руйнуванням тканини яєчників ендометріомою [4]. Але досі не визначена роль різних форм ендометріозу матки у виникненні безпліддя, стан локального імунітету, вплив гіпотиреозу на гормональний, імунний та ендотеліальний статус жінок з ендометріозом матки та безпліддям.

Літературний огляд. Загально визнано, що ендометріоз – це генетично обумовлене, хронічне, дисгормональне, імунозалежне захворювання з доброякісним розростанням тканини, аналогічної за морфологічною будовою та функції ендометрію, за межами слизової оболонки матки. Патогенез ендометріозу визначається хронічним багатофакторним прогресуючим та рецидивуючим процесом з ознаками автономного росту гетеротопій. Велику роль у патогенезі ендометріозу відіграють порушення гормонального та імунного гомеостазу, генетичні порушення [3, 4].

Щитоподібна залоза (ЩЗ) відіграє опосередковану роль у розвитку ендометріозу. Відхилення у фізіологічній секреції тиреоїдних гормонів, які діють як модулятори естрогенів на клітинному рівні,

сприяють порушенню гормоночутливих структур у формуванні генітального ендометріозу [5].

Гіпотиреоз – це стан, зумовлений стійкою недостатністю гормонів щитоподібної залози. Розрізняють первинний гіпотиреоз, який зумовлений патологією безпосередньо щитоподібної залози, внаслідок чого знижується продукція гормонів. Вторинний гіпотиреоз пов'язаний з порушенням роботи гіпофізу чи гіпоталамусу, які регулюють продукцію тиреоїдних гормонів. За статистикою, гіпотиреоз – одне з найпоширеніших захворювань ендокринної системи. Найбільш часто гіпотиреоз виникає на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту – запалення щитоподібної залози, пов'язаного з імунними порушеннями. Серед інших причин первинного гіпотиреозу розглядають вроджену гіпоплазію щитоподібної залози, генетично зумовлені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів, операції на щитоподібній залозі, пострадіаційний гіпотиреоз, ендемічний зоб, вплив деяких медикаментів, пухлини, гострі та хронічні інфекції щитоподібної залози та інші. Вторинний гіпотиреоз може виникати при запаленні, пухлині, крововиливі, некрозі чи травмі гіпофіза або гіпоталамусу з недостатньою продукцією тиреотропного гормону гіпофізом або тиреоліберіну гіпоталамусом. Порушення синтезу тиреоїдних гормонів може бути зумовлено впливом гормональних препаратів, антивірусної терапії, препаратів йоду, тиреостатичних ліків, наркотиків [2].

При гіпотиреозі спостерігаються сонливість, в'ялість, млявість, погіршення пам'яті, уваги, зосередження, розумової діяльності, непереносимість холоду, жару, сухість шкіри, випадіння волос, набряки, прибавка маси, запори, порушення менструальної функції. Гормони ЩЗ регулюють водно-сольовий, ліпідний, білковий, вуглеводний, обмінні процеси, контролюють роботу імунної, нервової, кістково-м'язової, репродуктивної, серцево-судинної, травної систем, мають імуномодулюючу та антистресорну дію. При зниженні функції ЩЗ порушується синтез статевих гормонів, з'являються вузлові утворення у матці, кісти у яєчниках та молочних залозах, розвивається безпліддя, ранній клімакс.

Гіпотиреоз центрального ґенезу зустрічається у 5% [2]. Його причини – порушення синтезу тиреоїдних гормонів у результаті токсичної та медикаментозної дії препаратів (преднізолон, допамін, статеві та тиреоїдні гормони), скорочення кількості клітин-продуцентів тиреоїдних гормонів при судинних порушеннях, вірусних інфекціях, травмах та пухлинах головного мозку.

При резистентності тканин до гормонів щитоподібної залози, інактивації циркулюючих у крові Т3, Т4 або ТТГ виникає периферичний гіпотиреоз.

Симптоми гіпотиреозу виникають при підвищеному рівні кортизолу та естрогенів, останні стимулюють у печінці продукцію тироксінзв'язуючого глобуліну (ТЗГ) та послабляють ефекти тиреоїдних гормонів.

При дефіциті гормонів ЩЗ спостерігається порушення метаболізму естрогенів на клітинному рівні, що призводить до гіпоестрогенемії. Естрогени, в свою чергу, збільшують чутливість тиреотропних гіпофізу до тиреотропін-релізінг-гормонів, відповідно гіпоестрогенемія призводить до зменшення концентрації тиреоїдних гормонів у крові. Довгоперсистуюча гіпоестрогенемія в умовах тканинної гіпоксії при клінічному гіпотиреозі призводить до хронічної стимуляції та проліферації осередків у ендометрії та міометрії [2].

Патологія ЩЗ зустрічається у 6% жінок з ендометріозом та у 12% хворих на ретроцервікальний ендометріоз, даних про частоту аденоміозу при гіпотиреозі не знайдено. Доведено, що пацієнтки із зовнішнім генітальним ендометріозом мають проблеми з щитоподібною залозою. За даними М.В. Семерікової (2010) аутоімунний тиреоїд у 50% поєднується з ендометріозом, що може бути обумовлено імунологічними розладами [5].

Діагноз гіпотиреозу встановлює ендокринолог за даними визначення гормонів щитоподібної залози (зниження тироксин (Т4), трийодтиронін (Т3)) та підвищення або зниження тиреотропного гормону (ТТГ), біохімічного аналізу крові (підвищення рівня холестерину та інших ліпідів), УЗД щитоподібної залози.

За ступенем тяжкості розрізняють субклінічний (вільний Т4 – норма, ТТГ – підвищений) та маніфестний (Т3 та Т4 знижені, ТТГ – підвищений).

Лікування – замісна терапія гормонами щитоподібної залози, достатнє надходження йоду до організму за рахунок їжі. Однак гормональна терапія провокує хронічні захворювання, викликає побічні ефекти – головний біль, гіпертонію, стенокардію, аритмію, алергію, порушення менструального циклу, нервові розлади.

До теперішнього часу не існує звичайного пояснення тому, як ендометріоз може перешкоджувати заплідненню, в зв'язку з чим багато дослідників мають сумніви щодо ефективності медикаментозного або хірургічного лікування даного захворювання. Терапія ендометріозу показана, якщо хвора окрім безпліддя має симптоми, пов'язані з ендометріозом, які погіршують її якість життя. В той же час визнано, що для ендометріозу характерний стійкий перебіг захворювання та часте прогресування з часом.

За даними іноземних авторів, терапія ендометріозу на ранніх стадіях може попередити подальше прогресування захворювання, яке призведе до

механічного пошкодження маткових труб та яєчників. На основі цілої низки даних зроблено висновок, що ендометріоз не може бути причиною безпліддя, окрім як за рахунок механічного пошкодження. Даний погляд зумовлений неефективністю медикаментозної терапії ендометріозу з метою підвищення можливості запліднення у плацебо-контрольованих дослідженнях. Однак ця широко розповсюджена точка зору може стати предметом дискусії після отримання результатів багаточасового дослідження, у якому порівняли результати хірургічної абляції ендометрію гетеротопії та відсутності будь-яких втручань. Хірургічне втручання призвело до збільшення кумулятивної частоти настання вагітності, однак необхідні подальші дослідження для підтвердження цієї точки зору [1].

Ендометріоз – естрогензалежне захворювання, тому його лікування полягає у пригніченні секреції естрогенів та прогестерону з метою попередження циклічних змін за допомогою гестагенів, гестрінону, даназолу, аналогів гонадоліберину [4]. Хірургічне лікування ендометріозу полягає у мінімально інвазивному втручанні з використанням лапароскопії чи тотальної гістеректомії з двобічною аднексектомією. Разом з безпліддям найбільш частими симптомами ендометріозу є альгоменорея та диспареунія, що погіршують якість життя жінки.

Аденоміоз – одна з форм ендометріюдної хвороби, для якої характерний прогресуючий інвазивний рост тканини ендометрія (залоз та ендометріальної строми) у товщу міометрію тіла матки, що супроводжується гіперплазією та гіпертрофією гладких м'язів міометрію. При цьому встановлені порушення локального імунітету [6]. Розрізняють вузлову та дифузну форми аденоміозу, частота яких серед всіх хворих на аденоміоз складає 3-8% та 50-70% відповідно [7, 8].

Іноземні дослідники розглядають аденоміоз як окрему нозологічну одиницю з невідомою етіологією та вважають вузлову та дифузну форму аденоміозу різними захворюваннями. За даними літератури, пацієнтки з аденоміозом віком 35-45 років мають декілька положів у анамнезі, пред'являють скарги на вторинну спастичну альгоменорею та менорагії, але велика кількість жінок з ендометріозом матки має проблеми з репродуктивною функцією [1, 3, 4].

Симптоматика аденоміозу складається зі скарг на болісні та подовжені менструації за рахунок мажучих виділень до та після менструації протягом 1-2 тижнів. При дослідженні пальпується збільшена та болісна матка особливо у перименструальному періоді.

Основними методами діагностики аденоміозу є ультразвукове дослідження та магніто-резонансна

томографія, чутливість яких достатньо висока та складає 80-100% [9]. Не дивлячись на це, виявлення аденоміозу складає 3-26%, що може бути пов'язано з відсутністю систематичного використання даних методів у обстеженні пацієнток. В теперішній час для діагностики аденоміозу найбільш поширене використання ехографії, інформативність якої сягає 93,3% [3, 7].

До неінвазивних методів діагностики ендометріозу відноситься визначення рівня пухлинного маркера Ca125 – глікопротеїну, який експресується деякими епітеліальними клітинами целомічного походження. Доведено, що його рівень значно підвищений у хворих на рак яєчників, але відмічено, що у хворих на тяжку форму ендометріозу рівень Ca125 може також підвищуватися, але у меншому ступені. При цьому, у процесі лікування ендометріозу його рівень зменшується, а при рецидивах - підвищується. В той же час, визначення виключно рівня Ca125 не може бути підставою для встановлення діагнозу ендометріозу [3, 4].

Прикінцевий діагноз аденоміозу встановлюється на підставі гістологічного висновку після видалення матки, у зв'язку з чим визначення розповсюдження захворювання у популяції є складним завданням.

В сучасних умовах багатьма авторами активно вивчаються імунологічні та імуногістохімічні аспекти аденоміозу, визначені 2 типи осередків аденоміозу – активні та неактивні. До кінця не вивчена роль маркерів проліферації Ki-67 та антионкогену p-16 у патогенезі вузлової та дифузної форм аденоміозу. В літературі бракує даних про стан ендотеліальної системи та процесів апоптозу, не визначена роль гомоцистеїнемії та тромбофілії у виникненні аденоміозу та його ускладнень [8, 10, 11].

Лікування аденоміозу хірургічне – гістеректомія, у зв'язку з вираженою клінічною симптоматикою. Консервативні операції та медикаментозні методи терапії недостатньо розроблені, частково ефективні препарати, що викликають аменорею, тому що зменшують болі та кровотечу (даназол, гестріон, аналоги гонадоліберину). Після закінчення лікування у більшості хворих симптоми захворювання швидко поновлюються, тому єдиний дієвий метод – радикальна гістеректомія [3, 4].

Таким чином, питання діагностики та лікування аденоміозу потребують подальшого вивчення.

Відсутність диференційованих та індивідуальних підходів до ведення хворих на аденоміоз з патологією щитоподібної залози не дозволяє істотно знизити його частоту та покращити репродуктивну функцію жінок. Особливості стану імунної та ендотеліальної систем жінок з різними формами аденоміозу на тлі гіпотиреозу є резервом для вдосконалення

методів лікування вказаної патології, пошуку нових ефективних терапевтичних засобів.

Існуючі методи діагностики та лікування аденоміозу в основному направлені на призначення великих доз гормональних препаратів, які негативно впливають на організм жінки, особливо з патологією щитоподібної залози, тому пошук нових клініко-патогенетичних підходів до діагностики та лікування аденоміозу у жінок з гіпотиреозом є актуальним завданням сучасної гінекології.

Мета дослідження – з'ясувати особливості гормонального, імунологічного та ендотеліального статусу у жінок з аденоміозом та патологією щитоподібної залози, зокрема, гіпотиреозом.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення встановленої мети було обстежено 64 жінки, які проходили підготовку до екстракорпорального запліднення у зв'язку з безпліддям.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH 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.

Усі жінки були розподілені на наступні групи в залежності від наявності аденоміозу та патології ЩЗ. Першу клінічну групу склали жінки з ендометріозом матки, які не мали патології ЩЗ – 24 (37,5%). Другу клінічну групу склали жінки з патологією ЩЗ та ендометріозом матки – 20 (31,25%). Контрольну групу склали жінки, у яких відсутні ознаки ендометріозу та патології ЩЗ – 20 (31,25%). Вік пацієнток коливався від 25 до 38 років. Для діагностики аденоміозу було використане ультразвукове обстеження на апараті «Sono Ace 8000 SE» (фірми «Medison», Корея, 2007) з конвексним датчиком 5 МГц.

Імунологічні дослідження визначали кількість загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, В-лімфоцитів і природних кілерів за допомогою реакції непрямой поверхневої імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до фенотипових маркерів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ («Сорбент-ЛТД», м. Москва). Рівень імуноглобулінів основних класів G, A, M у сироватці крові визначали методом простої радіальної імунодифузії за Mancini, заснованому на імунологічному фенотипі преципітації.

Вивчення вмісту інтерлейкінів (IL-1 β , IL-6, IL-8 IL-10) та фактору некрозу пухлини (ФНП) у сироватці крові та перитонеальній рідині було засновано на використанні твердофазного імунофермент-

ного аналізу з використанням реагентів «Протеїновий контур» (м. Санкт-Петербург).

Дослідження ендотеліальної функції (судинно-ендотеліальний фактор росту VEGF, ендотелін-1) у сироватці крові жінок проводилося методом ІФА за допомогою набору «Вектор Бест» (Росія).

Визначення змісту ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, ТТГ, Т3, Т4 у сироватці крові здійснювали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «ІФА-естрадіол», «ІФА-ФСГ», «ІФА-ЛГ», «ІФА-пролактин», «ІФА-тиреоїдні гормони» (Росія).

Статистичну обробку результатів досліджень проведено із застосуванням методів варіаційної статистики з обчисленням критеріїв Ст'юдента за допомогою ліцензійних програмних пакетів Microsoft Excel 5.0, Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік обстежених був 32,7 \pm 5,3 роки, при цьому у жінок з аденоміозом без патології ЩЗ середній вік дорівнював 30,9 \pm 2,4 роки, а у жінок з аденоміозом та гіпотиреозом – 34,5 \pm 1,9 років.

Хворі скаржилися на безпліддя, менометрорагію, анемію, альгодисменорею. З анамнезу було визначено перевагу ендокринної патології, особливо, патології ЩЗ, захворювань сечостатевого тракту (хронічний аднексит, гіперплазія ендометрія, поліпі, ектопія шийки матки).

Результати УЗД продемонстрували вузловий аденоміоз у 23 (35,9%) хворих. Розміри аденоміозних вузлів коливалися від 10 до 35 мм (у середньому – 29 \pm 7 мм), у більшості випадків вони знаходилися міжм'язово, але у 12,5% зустрічалося субмукозне або субсерозне їх розташування. В 5 спостереженнях визначені декілька аденоміозних вузлів. Рівні контури вузлів мали 18 пацієнток, при цьому відмічалася підвищення ехогенності ближче до переднього контуру вузла. Передньо-задній розмір матки дорівнював 62 \pm 9 мм, при цьому товщина передньої та задньої стінки відрізнялася на 12-18 мм.

Дифузна форма аденоміозу була верифікована у 64,1% жінок, товщина матки складала 59 \pm 12 мм (коливалася від 50 до 80 мм). У контрольній групі – 41 \pm 3 мм. Різниця між передньою та задньою стінками матки складала 5-7 мм. Таким чином, УЗД дозволяє виявити ендометріоз матки та визначити його форму. Звертає на себе увагу той факт, що дифузна форма ендометріозу матки частіше зустрічалася у жінок першої групи (62,5%), а вузлова – у жінок другої клінічної групи (65%).

Результати гормонального дослідження продемонстрували вірогідне зниження секреції ФСГ у жінок з аденоміозом та гіпотиреозом у порівнянні з першою групою (3,5 \pm 0,6 мМО/мл та 8,1 \pm 0,7 мМО/мл

відповідно) ($p < 0,05$). Подібна тенденція відмічалася і по відношенню до естрадіолу (159 ± 24 нг/л та 101 ± 13 нг/л). Відмінностей у секретії ЛГ нами не виявлено ($7,2 \pm 1,1$ мМО/мл та $6,9 \pm 1,3$ мМО/мл), рівень пролактину був декілька вище у групі з аденоміозом та патологією ЩЗ ($18,3 \pm 3,7$ нг/мл та $12,1 \pm 2,9$ нг/мл).

При порівнянні показників гормонів ЩЗ, зрозуміло, що вони були відхилені від норми тільки у групі жінок з гіпотиреозом (ТТГ – $6,9 \pm 0,8$ мМО/л; Т3 – $5,3 \pm 0,4$ пмоль/л; Т4 – $2,7 \pm 0,6$ пмоль/л).

При імунологічному дослідженні було визначено підвищення IgM у жінок з патологією ЩЗ ($2,7 \pm 0,2$ г/л). Рівень аутоантитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну вірогідно збільшувалися у пацієнток з гіпотиреозом (118 ± 21 МО/мл та 312 ± 34 МО/мл відповідно).

При вивченні клітинного імунітету визначено, що CD3 ($1,2 \pm 0,02$), CD4 ($0,9 \pm 0,05$), CD8 ($0,7 \pm 0,01$) та ФНП ($7,9 \pm 0,8$ пг/мл) знижуються при гіпотиреозі, а CD16 ($0,8 \pm 0,04$) та CD20 ($0,7 \pm 0,03$) підвищуються.

Секреція IL-1 ($5,6 \pm 0,6$ пг/мл) та IL-10 ($15,3 \pm 1,1$ пг/мл) вище, ніж у жінок з нормальним тиреоїдним статусом, а рівень IL-6 ($7,2 \pm 0,9$ пг/мл) та IL-8 ($61,6 \pm 3,1$ пг/мл) – нижче.

Перитонеальна рідина у жінок з аденоміозом була отримана при підготовці до програми екстракорпорального запліднення. Імунологічне дослідження перитонеальної рідини продемонструвало відсутність відмінностей у жінок першої та другої групи, але відрізнялися показники при вузловій та дифузній формах аденоміозу. При аденоміозі відзначалося підвищення вмісту IgM ($0,9 \pm 0,02$ г/л) і зниження рівня IgA ($0,2 \pm 0,01$ г/л) у перитонеальній рідині порівняно з контрольними параметрами.

При аденоміозі відмічалася збільшення кількості прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині: IL-1 майже в 3 рази, IL-6 – вдвічі, IL-8 – зниження у 1,5 рази. Істотно, що вміст прозапального IL-6 і протизапального IL-10 у сироватці крові і перитонеальної рідини були аналогічними, хоча достовірно відрізнялися від контрольних показників ($p < 0,05$). Проте за деякими цитокінами виявлено відмінності у розподілі результатів. Концентрація IL-1 та IL-8 також мали однакову спрямованість як в перитонеальній рідині, так і у сироватці крові у жінок з гіпотиреозом. IL-6 підвищувався в перитонеальній рідині при дифузній формі аденоміозу. Звертає на себе увагу той факт, що в перитонеальній рідині порушення метаболізму як про-, так і протизапальних цитокінів більш виражені, ніж у

сироватці крові. ФНО відіграє важливу роль у модуляції імунної відповіді та його зниження у жінок із аденоміозом ($8,6 \pm 1,5$ пг/мл), можливо, свідчить про недостатність функції місцевого імунітету.

Ендотеліальна дисфункція у обстежених жінок оцінювалася шляхом визначення рівня судиноендотеліального фактору росту (VEGF) та ендотеліну-1. VEGF відноситься до індукторів ангіогенезу, продукується клітинами ендотелію, є медіатором неангіогенезу, необхідним компонентом репродуктивних процесів. При вивченні вмісту VEGF були отримані такі результати: у першій групі рівень VEGF коливався від 125,2 до 208,9 пкг/мл (у середньому $148,5 \pm 13,1$ пкг/мл). У другій групі концентрація VEGF коливалася від 158,6 пкг/мл до 294,3 пкг/мл і дорівнювала у середньому $214,8 \pm 16,5$ пкг, вірогідно відрізняючись від нормативних показників жінок контрольної групи ($p < 0,05$). При дослідженні концентрації ендотеліну-1 було визначено підвищення його вмісту у сироватці крові у жінок другої групи до $11,8 \pm 1,9$ нг/мл порівняно з контрольними показниками ($3,4 \pm 0,8$ нг/мл).

Звертає до себе увагу той факт, що у хворих другої клінічної групи спостерігався високий рівень VEGF та ендотеліну-1 на відміну від першої групи, який перевищував контрольні показники майже втричі, що може бути зумовлене ендотеліальною дисфункцією у жінок з аденоміозом гіпотиреозом.

Таким чином, порівняльний аналіз отриманих результатів дослідження дозволив уточнити патогенетичні особливості аденоміозу у жінок обстежених груп та розглядати аденоміоз на тлі гіпотиреозу як впливовий фактор на організм хворої передусім як загальне захворювання, що супроводжується залученням до патологічного процесу різних систем – імунної, ендокринної, ендотеліальної та погіршує прогноз щодо одужання та підвищення ефективності екстракорпорального запліднення.

Висновки. У хворих на аденоміоз на тлі гіпотиреозу спостерігається зниження фолікулоstimулюючої функції аденогіпофіза та естрогенпродукуючої функції яєчників, пригнічення клітинної ланки імунітету та активація гуморальної ланки, зміни цитокінового статусу, особливо локального імунітету, виражені ендотеліальні порушення. Визначені зміни більше виражені при дифузній формі ендометріозу матки у жінок з безпліддям.

Перспектива подальших досліджень. Метою подальших досліджень буде вивчення імуногістохімічних особливостей у жінок з аденоміозом та патологією щитоподібної залози, зокрема, гіпотиреозом.

References

1. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med.* 2006; 51 (3): 164-8. PMID: 16674010
2. Berdashkevych YV, Korneeva YE, Fadeev VV. Narushenye funktsyy shchytovydnoy zhelezy u reproduktyvnoe zdorov'e zhenshchyn. *Probl reproduktsyy.* 2008; 5: 24-34. [Russian]

3. Adamyan LV, Kulakov VY, Andreeva EN. *Endometriyoz. Rukovodstvo dlya vrachey.* M: Medyt-syna, 2006. 416 s. [Russian]
4. Adamyan LV, Andreeva EN, Apolykhyna YA, y dr. Endometriyoz: dyagnostyka, lechenye y reabyltatsyya. *Federalnye klynycheskiye rekomendatsyy po vedenyyu bolnykh.* M, 2013. 86 s. [Russian]
5. Semerykova MV, Kachalyina TS, Strongyn LG. Ymmunnyy y gormonalnyy status bolnykh naruzhnym genytnym endometriyozom, assotsyrovannym s tyreoydnoy patologyey. *Tavrycheskyy medyko-byologichesky vestnyk.* 2010; 13 (3/51): 171-4. [Russian]
6. Ovakymyan AS, Krechetova LV, Vtorushyna VV, y dr. Soderzhanye ynterleykyna-1 β , ynterleykyna-8 y substantsyy R v plazme krovy y perytonealnoy zhydkosty patsyentok s razlychnymy formamy naruzhnogo genytnogo endometriyozy y khronycheskoy tazovoy bolyu. *Akusherstvo y gynecologyya.* 2015; 3: 79-85. [Russian]
7. Shklyar AA, Adamyan LV, Kogan EA, y dr. Trudnosty dyagnostyky uzlovoy y dyffuznoy form adenomyoza. *Akusherstvo y gynecologyya.* 2015; 3: 67-72. [Russian]
8. Adamyan LV, Zaratyants OV, Maksymova YuV, y dr. Novye patogenetycheskiye aspekty rasprostranennogo ynfyltratyvnogo endometriyozy: teoryya y praktyka. *Problemy reproduksyy.* 2010; 4: 31-6. [Russian]
9. Ozerskaya YA. *Ekhografyya v gynecologyy.* M: Yzdatelsky dom Vydar-M, 2013. 564 s. [Russian]
10. Malhotra N, Karmaker D, Tripathy V, Luthra K, Kumar S. Correlation of angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (3): 224-7. PMID: 21848410. DOI: 10.3109/09513590.2011.593664
11. Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V. Selected cytokines and glycodein A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012; 38 (10): 1245-53. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01860.x>

УДК 616-073.48+618.1:616.831.45

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОЗА МАТКИ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕСПЛОДИЕМ

Постоленко В. Ю.

Резюме. Целью исследования стало определение особенностей гормонального, иммунологического и эндотелиального статуса у женщин с аденомиозом и патологией щитовидной железы при лечении бесплодия. Всего было обследовано 64 женщин, которые проходили подготовку к ЭКО в программе ВРТ в связи с бесплодием. Первую клиническую группу составили женщины с эндометриозом матки без патологии щитовидной железы – 24 (37,5%). Вторую клиническую группу составили женщины с патологией щитовидной железы и эндометриозом матки – 20 (31,25%). Контрольную группу составили женщины, у которых отсутствуют признаки эндометриоза и патологии щитовидной железы – 20 (31,25%). Определены ультразвуковые особенности узловой и диффузной форм аденомиоза, изменения в гормональном, иммуно, эндотелиальном статусе при эндометриозе матки и гипотиреозе у женщин с бесплодием.

Ключевые слова: эндометриоз матки, гипотиреоз, бесплодие, локальный иммунитет, эндотелиальный статус, ультразвуковое исследование, интерлейкины.

UDC 616-073.48+618.1:616.831.45

The Hormonal-Immune Abnormalities of Uterus Endometriosis in Women with Thyroid Gland Pathology And Infertility

Postolenko V.

Abstract. The last decades have been characterized by the increasing proliferation of auxiliary reproductive technologies for the treatment of infertility. According to the literature data, the incidence of endometriosis in women with infertility varies from 30 to 60%. In addition, endometriosis, in particular adenomyosis, prevents the increase of the effectiveness of extracorporeal fertilization. Thyroid gland plays an indirect role in the development of endometriosis. Deviations in the physiological secretion of thyroid hormones that act as modulators of estrogens at the cellular level contribute to the disruption of the hormone-sensitive structures in the formation of genital endometriosis

The purpose of the study was to find out the peculiarities of hormonal, immunological and endothelial status in women with adenomyosis and pathology of the thyroid gland, in particular hypothyroidism.

Material and methods. To achieve the goal, we examined 64 women who were to receive in vitro fertilization extracorporeal fertilization. All women were divided into groups depending on the presence of adenomyosis and pathology of the thyroid gland. The first clinical group consisted of women with endometriosis of the uterus, which had no pathology of the thyroid gland – 24 (37.5%) patients. The second clinical group consisted of women with pathology of the thyroid gland and endometriosis of the uterus – 20 (31.25%) patients. The control group consisted of women who had no signs of endometriosis and pathology of the thyroid gland – 20 (31.25%) patients. The age of the patients varied from 25 to 38.

Results and discussion. The results of ultrasound examination showed nodal adenomyosis in 23 (35.9%) patients. The dimensions of adenomyosis nodes ranged from 10 to 35 mm (on average 29 ± 7 mm), in most cases they were intermixed, but in 12.5% there were submucosal or sub-gray areas. The results of the hormonal study demonstrated a probable reduction in FSH secretion in women with adenomyosis and hypothyroidism compared to the first group (3.5 ± 0.6 mM/ml and 8.1 ± 0.7 mM/ml respectively) ($p < 0.05$). A similar trend was observed in relation to estradiol (159 ± 24 ng/l and 101 ± 13 ng/l). We did not detect differences in LH secretion (7.2 ± 1.1 mM/ml and 6.9 ± 1.3 mM/ml). Prolactin levels were slightly higher in the group with adenomyosis and pathology of the thyroid gland (18.3 ± 3.7 ng/ml and 12.1 ± 2.9 ng/ml). When comparing thyroid hormones, it was clear that they were deviant from the norm only in the group of women with hypothyroidism (TSH – 6.9 ± 0.8 mMo/l; T3 – 5.3 ± 0.4 pmol/l; T4 – 2.7 ± 0.6 pmol/l). In the immunological study, we determined IgM increase in women with pathology of the thyroid gland (2.7 ± 0.2 g/l). The level of autoantibodies to tireoperoxidase and tireoglobulin was likely to increase in patients with hypothyroidism (118 ± 21 IU/ml and 312 ± 34 IU/ml, respectively). In the study of cellular immunity, it was determined that CD3 (1.2 ± 0.02), CD4 (0.9 ± 0.05), CD8 (0.7 ± 0.01) and FNP (7.9 ± 0.8 pg/ml) decreased with hypothyroidism, and CD16 (0.8 ± 0.04) and CD20 (0.7 ± 0.03) increased. The secretion of IL-1 (5.6 ± 0.6 pg/ml) and IL-10 (15.3 ± 1.1 pg/ml) was higher than that of women with normal thyroid status, and the level of IL-6 (7.2 ± 0.9 pg/ml) and IL-8 (61.6 ± 3.1 pg/ml) were low. In adenomyosis, we observed an increase in IgM content (0.9 ± 0.02 g/L) and a decrease in IgA (0.2 ± 0.01 g/l) in peritoneal fluid in comparison with control parameters.

In the study of VEGF, the following results were obtained: in the first group VEGF levels ranged from 125.2 to 208.9 pg/ml, averaging 148.5 ± 13.1 pg/ml. In the second group, the concentration of VEGF ranged from 158.6 pg/ml to 294.3 pg/ml and equaled 214.8 ± 16.5 pg, which is significantly different from the standard values of control group women ($p < 0.05$). In the study of concentration of endothelin-1, we determined an increase in its serum content in women of the second group to 11.8 ± 1.9 ng/ml in comparison with the control group parameters (3.4 ± 0.8 ng/ml).

Conclusions. In the context of hypothyroidism there was a decrease in the follicle stimulating function of the adenohypophysis and estrogen producing ovaries, inhibition of the cellular immunity, and activation of the humoral link, changes in the cytokine status, especially local immunity, expressed endothelial disorders in patients with adenomyosis. The determined changes were more pronounced in the diffuse form of uterine endometriosis in women with infertility.

Keywords: endometriosis cancer, hypothyroidism, infertility, local immunity, endothelial status, ultrasound, interleukins.

Стаття надійшла 23.04.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування