

Особенности состояния иммунной системы, патоморфологического и иммуногистохимического состояния эндометрия у женщин с бесплодием и аутоиммунной патологией щитовидной железы

Д.Ю. Берая

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что установленная нами повышенная частота выявления как органоспецифических (антивариадных), так и неорганоспецифических антител, у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы по сравнению с группой женщин без патологии щитовидной железы, подтверждает теорию генерализованной аутоиммунной дисфункции у этих женщин, маркером которой являются анти тиреоидные антитела. Кроме того, в эндометрии женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в фазу пролиферации отмечаются воспалительноподобные изменения с образованием рассеянной лимфоцитарной инфильтрации стромы и увеличением числа клеток, экспрессирующих маркеры плазматических клеток CD138, натуральных киллеров CD56 и макрофагов CD68; усиление процессов апоптоза клеток (Araf-1) в эпителии и строме эндометрия. В период «окна имплантации» в эндометрии у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявлено 3-кратное снижение экспрессии ключевого маркера рецептивности эндометрия – LIF, что может являться причиной неудач имплантации при проведении программы вспомогательных репродуктивных технологий. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: бесплодие, тиреоидная патология, иммунная система, эндометрий.

На сегодняшний день аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ), протекающие с тиреотоксикозом, и тиреоидит Хашимото, являющийся основной причиной развития гипотиреоза, встречаются примерно у 5% населения земного шара и могут приводить к развитию патологии репродуктивной системы женщин чаще всего в виде нарушений менструальной функции, бесплодия, гормонзависимых опухолей, а в случае субклинического течения могут рассматриваться как факторы риска невынашивания беременности или аномалий развития плода [1–5].

Совершенствование программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило повысить частоту наступления беременности от 30% до 80% при бесплодии различного генеза [4, 5].

Цель исследования: изучение особенностей бесплодия и состояния иммунной системы, в том числе патомор-

фологического и иммуногистохимического состояния эндометрия у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проведена сравнительная оценка состояния иммунной системы, патоморфологического и иммуногистохимического состояния эндометрия у 205 женщин репродуктивного возраста, страдающих трубно-перитонеальным бесплодием и обратившихся для проведения ВРТ, в том числе 117 пациенток с носительством антител к щитовидной железе (АТ-ЩЖ) (АТ-тиреопероксидазе (ТПО) и/или АТ-тиреоглобулину (ТГ)) без нарушения функции ЩЖ и 88 пациенток без патологии ЩЖ.

Для оценки состояния иммунной системы проводили фенотипическую характеристику клеток иммунной системы методом проточной цитофлуометрии с применением моноклональных антител с кластерами дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD19, CD19+CD5+, CD56+, CD16+CD56+. Кроме того, проводили Pipelle-биопсию и патоморфологическое исследование эндометрия, а также иммуногистохимическое исследование эндометрия с оценкой его рецептивности (маркеры: клеточной пролиферации – Ki-67, апоптоза – Araf-1, NK – CD56+, плазматических клеток – CD138+, моноцитов/макрофагов – CD68+, LIF – гликопротеин: лейкемия ингибирующий фактор).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки фенотипической характеристики субпопуляций лимфоцитов у 57 пациенток с бесплодием и АТ-ЩЖ, 25 женщин с бесплодием без АТ-ЩЖ и у 22 фертильных женщин свидетельствуют о достоверном повышении средних значений относительного содержания В-лимфоцитов (CD19+) в группе с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) по сравнению с пациентками без патологии ЩЖ и здоровыми фертильными женщинами (9,8±5,8% и 8,2±2,7%, 8,1±2,3%, p<0,05), а также достоверное повышение средних уровней абсолютного содержания CD19+/CD5+ в основной группе по отношению к аналогичному показателю в группе сравнения и в контроле (4,4±1,4%, 1,7±0,4%, 1,4±0,2%, p<0,05). Относительное содержание естественных киллеров (CD56+) в основной группе достоверно превышало средние показатели в груп-

пе сравнения и в контроле (CD56+ – 20,7±7,3%; 16,7±5,2%; 14,3±3,1%; CD16+56+ – 18,1±5,6%; 14,6±5,0%; 14,2±4,7%, $p<0,05$). Абсолютное содержание CD56+ в основной группе также достоверно превышало аналогичный показатель в группе сравнения и в контроле ($0,4\pm 0,16\cdot 10^9/\text{л}$; $0,2\pm 0,07\cdot 10^9/\text{л}$, $0,25\pm 0,04\cdot 10^9/\text{л}$, ($p<0,05$). Известно, что пул клеток CD56+ и CD19+/CD5+ ответственен не только за развитие АИТ, но и приводит к развитию других аутоиммунных процессов в организме, о чем свидетельствует наличие сопутствующих антифосфолипидных антител, а также антител к гормонам. Выявлена положительная корреляция между количеством неудачных попыток ВРТ и значением CD19+/CD5+ у пациенток основной группы исследования ($r=0,52$; $p<0,05$). Можно предположить, что при появлении аутоантител активация CD19+/CD5+ приводит к нарушению ранних этапов имплантации, отмечается медленное деление и фрагментация эмбрионов, медленный прирост уровня хорионического гонадотропина (ХГ), субхориальные гематомы. У пациенток основной группы исследования была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости антител к кардиолишину – IgM (12,3%), β_2 -гликопротеину-1 – IgM (17,5%), фосфатидилсерину – IgG (10,5%), антиовариальных антител (10,5%) и антител к ХГ человека (ХГч) – IgM (20,0%) по сравнению с группой женщин с бесплодием без патологии ЩЖ и фертильных женщин без тиреоидной патологии ($p<0,05$). Нами не отмечено достоверных различий в частоте встречаемости антинуклеарных антител и антител к ДНК у женщин с АИТ и у пациенток группы сравнения, хотя их можно ассоциировать с неудачами ВРТ. Мы также не выявили достоверной разницы в частоте встречаемости повышенных уровней антител к прогестерону в основной группе, группе сравнения и контрольной группе (33,3% и 30,0%, 40,9%, $p>0,05$). Повышенная частота встречаемости антител к ХГч у женщин с АИТ в программах ВРТ представляется вполне закономерной и может быть обусловлена как структурной гомологией тиреотропного гормона (ТТГ), ХГ, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), так и предшествующими искусственными и самопроизвольными абортми, а также использованием гонадотропинов в циклах стимуляции суперовуляции.

Итак, выявленная нами повышенная частота встречаемости как органоспецифических (антиовариальные), так и неорганоспецифических антител у женщин с АЗЩЖ по сравнению с группой женщин без патологии ЩЖ, подтверждает теорию генерализованной аутоиммунной дисфункции у этих женщин, маркером которой являются анти тиреоидные антитела.

Для выявления возможных дефектов имплантации у женщин с АИТ и предшествующими повторными безуспешными попытками ВРТ нами проведена морфологическая и иммуногистохимическая оценка эндометрия пациенток исследуемых групп. У всех пациенток с АИТ в эндометрии в фазу пролиферации отмечено наличие признаков воспалительной реакции в виде слабовыраженной рассеянной лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы. Инфильтраты располагались преимущественно в строме около желез и спиральных артерий и были представлены лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками. При этом ни в одном случае не было выявлено всех классических признаков хронического эндометрита.

С целью детального изучения эндометрия проведено иммуногистохимическое исследование, результаты которого выявили достоверное повышение экспрессии маркера плазматических клеток (CD138), который признан

ключевым маркером хронического воспалительного процесса в основной группе (24,9±6,7 балла); в группе сравнения – 4,3±0,7 балла; в группе контроля – 0 ($p<0,05$). Уровень CD138 в эндометрии был на 30% выше у женщин с эхографическими признаками АИТ по сравнению с женщинами без патологии ЩЖ, что свидетельствует об общности и взаимосвязи воспалительных реакций в разных органах при системных аутоиммунных нарушениях.

Уровень экспрессии маркера макрофагов CD68 также был достоверно выше у женщин с АИТ (48,4±11 баллов), чем в группе сравнения (36±8,6 балла) ($p<0,05$) и в контроле (29,6±3,5 балла) ($p<0,05$). Высокий уровень макрофагов (CD68+) является маркером воспалительного процесса в ткани и ассоциирован с рецидивирующими выкидышами.

У женщин с АИТ по сравнению с группой пациенток без патологии ЩЖ и с группой фертильных женщин в фазу пролиферации мы отметили достоверное повышение экспрессии в эндометрии маркера НК-клеток (CD56+), выявляющегося на мембране (3,67±3,1 балла, 0,9±0,05 балла и 0,08±0,01 балла соответственно, $p<0,05$), что свидетельствовало об иммунологической напряженности в эндометрии пациенток основной группы. Экспрессия маркера Ki-67 в клетках железистого и покровного эпителия, отражающая уровень пролиферации клеток в эндометрии, в основной группе была незначительно выше показателей в группе сравнения (24±10,6 балла и 21,2±6,04 балла, $p>0,05$) и практически не отличалась от показателей в контроле (20,8±3,6 балла) ($p>0,05$). В строме эндометрия экспрессия маркера пролиферации в основной группе была достоверно выше контрольных значений и составила 6,2±4,07 балла ($p<0,05$), однако не отличалась от показателей в группе сравнения (7,5±2,8 балла) ($p>0,05$). Интенсивность процесса апоптоза клеток, определяемая по экспрессии маркера Араф-1 в клетках железистого и покровного эпителия в основной группе была достоверно выше показателей в контроле (4,3±1,6 балла и 2,8±0,98 балла соответственно, $p<0,05$) и незначительно превышала аналогичный показатель в группе сравнения (3±1,67 балла, $p>0,05$). В строме эндометрия экспрессия Араф-1 была сопоставима во всех группах. Следовательно, нами выявлен дисбаланс процессов пролиферации и апоптоза клеток в эндометрии у женщин с АЗЩЖ, что может способствовать неудачам имплантации.

В настоящее время наиболее важным маркером рецептивности эндометрия признан гликопротеин LIF. Нарушение экспрессии LIF в эпителиальных клетках может быть причиной рецидивирующих неудач имплантации. Результаты иммуногистохимической оценки рецептивности ткани секреторного эндометрия на 18–22-й день менструального цикла (период «окна имплантации») свидетельствовали, что у пациенток с АТ-ЩЖ экспрессия LIF была крайне низкой (1,02±0,05 балла) по сравнению с аналогичным показателем во II группе (1,35±0,9 балла, $p<0,05$) и в контроле – 3,75±1,8 балла ($p<0,05$), что свидетельствует о резком нарушении рецептивности ткани и является прогностическим маркером нарушений процессов имплантации и неудач программ ВРТ.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что выявленная нами повышенная частота встречаемости как органоспецифических (антиовариальные), так и неорганоспецифических антител у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы по сравнению с группой женщин без патологии щитовидной железы подтверждает теорию генерализованной аутоим-

мунной дисфункции у этих женщин, маркером которой являются антигиреоидные антитела. Кроме того, в эндометрии женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы в фазу пролиферации отмечаются воспалительноподобные изменения с образованием рассеянной лимфоцитарной инфильтрации стромы и увеличением числа клеток, экспрессирующих маркеры плазматических клеток CD138, натуральных киллеров CD56 и макрофагов CD68; усиление процессов апоптоза клеток (Araf-1) в эпителии и строме эндометрия. В период «окна имплантации» в эндометрии у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявлено 3-кратное снижение экспрессии ключевого маркера рецептивности эндометрия – LIF, что может являться причиной неудач имплантации при проведении программы вспомогательных репродуктивных технологий. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Особливості стану імунної системи, патоморфологічного й імуногістохімічного стану ендометрія у жінок з безпліддям і аутоімунною патологією щитоподібної залози
Д.Ю. Берая

Результати проведених досліджень свідчать, що виявлена нами підвищена частота виявлення як органоспецифічних (антиоваріальних), так і неорганоспецифічних антитіл у жінок з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози в порівнянні з групою жінок без патології щитоподібної залози, підтверджує теорію генералізованої аутоімунної дисфункції у цих жінок, маркером якої є антигиреоїдні антитіла. Крім того, в ендометрії жінок з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози у фазу проліферації відзначені запальноподібні зміни з утворенням розсіяної лімфоцитарної інфільтрації стромы і збільшенням числа клітин, що експресують маркери плазматичних клітин CD138, натуральних кілерів CD56 і макро-

фагов CD68; посилення процесів апоптозу клітин (Araf-1) в епітелії і стромі ендометрія. У період «вікна імплантації» в ендометрії у жінок з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози виявлено 3-кратне зниження експресії ключевого маркера рецептивности ендометрія – LIF, що може бути причиною невдач імплантації при проведенні програми допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: безпліддя, тиреоїдна патологія, імунна система, ендометрій.

Features of condition of immune system, pathological and immunohistochemistry conditions of endometrium at women with barrenness and autoimmune thyroid gland pathology
D.J. Beraja

Results of the spent researches testify that the raised frequency of occurrence revealed by us both antiovarium, and others antibodies at women with autoimmune thyroid gland diseases in comparison with group of women without a thyroid gland pathology testifies about general autoimmune dysfunctions at these women which marker are antithyroidal antibodies. Besides, in endometrium women with autoimmune thyroid gland diseases in phase of proliferation are marked inflammatory changes with formation disseminated limfocytelial infiltration of stroma and increase in number of cages, expression markers of plasmatic cages CD138, natural killers CD56 and macrophages CD68; strengthening of processes apoptose cages (Araf-1) in epithelium and stroma of endometrium. During the period of "an implantation window» in endometrium at women with autoimmune thyroid gland diseases 3 multiple decrease in an expression of a key marker receptors of endometrium – LIF is revealed that can is at the bottom of implantation failures at carrying out of the program of auxiliary reproductive technologies. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: barrenness, thyroid gland pathology, immune system, endometrium.

Сведения об авторе

Берая Дженети Юрьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 720-00-38. E-mail: dzberaya@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. – Т.2: Пер. с англ. – М.: Медицина, – 2008. – 432 с.
2. Каширова Т.В. Менструальная и репродуктивная функция женщин с гипертиреозом // Материалы XV международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии: сегодня и завтра». – Чебоксары. – 2005. – С. 69–70.
3. Перминова С.Г. Нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией щитовидной железы //

- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению // Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2005. – С. 231–246.
4. Петров В.Н., Петрова С.В., Пятибратова Е.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с гиперпла-

- зией щитовидной железы // Новые горизонты гинекологической эндокринологии. – М., 2010. – С. 52–56.
5. Фадеев В.В. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 70–77.

Статья поступила в редакцию 21.05.2013