

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра патологии

Допускается к защите:

заведующий кафедрой патологии

*к.м.н., доцент Чурилов Л.П.*

<< 20>> Мая 2019 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему:

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ КАРТИНА ГИПОФИЗА ПРИ  
АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ С ГИПЕПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

---

**MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF PITUITARY IN  
HASHIMOTO'S THYROIDITIS WITH HYPERPROLACTINEMIA**

Выполнила студентка:

13.С07-м (607) группы

Али Нурин Сабер

Научный руководитель:

профессор кафедры патологии,

к.м.н., доцент

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2019

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Аутоиммунный тиреоидит.....</b>	<b>9</b>
1.1.1. Классификации АИТ .....	11
1.1.2. Клиническая картина .....	12
1.1.3. Аутоиммунный тиреоидит и бесплодие .....	13
<b>1.2. Иммуно-эндокринные взаимодействия между гипоталамо- гипофизарно-тиреоидной системой (ГГТС) и пролактином (ПРЛ).....</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Краткая характеристика клиники гипотироза у лиц с АИТ .....</b>	<b>20</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....</b>	<b>32</b>
<b>2.1. Материал и методы исследования.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2. Статистическая обработка .....</b>	<b>32</b>
2.2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту .....	32
2.2.2. Распределение пациентов по жалобам.....	33
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Распределение пациентов в зависимости от данных МРТ-картины гипофиза .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Сравнение уровней пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4 и АТ к ТПО до и после лечения при нормальной МРТ гипофиза .....</b>	<b>40</b>
<b>3.3. Сравнение уровней св.Т3, св.Т4, ТТГ, тестостерона, пролактина и АТ к ТПО до и после лечения у всех пациентов .....</b>	<b>40</b>
<b>3.4. Сравнение уровней пролактина, тестостерона, св.Т3, св.Т4, ТТГ и АТ к ТПО до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза .....</b>	<b>43</b>

<b>3.5 Распределение пациентов по уровням пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4, и АТ к ТПО до и после лечение при неоднородной структуре гипофиза.....</b>	<b>45</b>
<b>3.6. Распределение пациентов по площади аденомы (мм2) до и после лечения .....</b>	<b>48</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>50</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>52</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>53</b>
<b>СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ .....</b>	<b>59</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>61</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

- АД – артериальное давление
- АДГ – антидиуретический гормон
- АДФ – аденозиндифосфат
- АИТ – аутоиммунный тирозит
- АТ – аутоантитела
- АТ к ТГ – аутоантитела к тироглобулину
- АТ к ТПО – аутоантитела к тиропероксидазе
- ГПРЛ – гиперпролактинемия
- ИЛ – интерлейкин
- ККМ – красный костный мозг
- ПРЛ – пролактин (лютеотропин)
- ПРЛР – пролактиновый рецептор
- ТРГ – тиролиберин
- ТТГ – тиротропный гормон
- Т<sub>3</sub> – трийодтиронин
- Т<sub>4</sub> – тироксин (тетрайодтиронин)

## **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время во всех странах мира прогрессивно нарастает заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото, который становится социально значимой болезнью, так как его частота уже превышает частоту сахарного диабета. В России частота АИТ достигает 45 на 1000 населения [1]. АИТ в 5–10 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин. В возникновении АИТ значительную роль отводят злоупотреблению йодидами [2,3]. На территориях с радиоактивным загрязнением в результате аварии на Чернобыльской АЭС заболеваемость АИТ у детей и подростков возросла в 600 раз. [1].

Аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото подвержено почти 20% женщин, причем преимущественно детородного возраста, что оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию не только женщин, но и мужчин. Это послужило причиной появления нового медицинского термина – «аутоиммунное бесплодие» [4].

Самым частым осложнением тиреоидита Хасимото является снижение функции щитовидной железы – первичный гипотироз [5].

При первичном гипотиреозе повышается секреция гипоталамического гормона – тиролиберина (ТРГ), который является одновременно и пролактилиберинем. Поэтому при гипотиреозе даже у детей и подростков повышается уровень не только тиротропного гормона (ТТГ), но и гормона аденогипофиза – пролактина (ПРЛ), который обладает более широким, чем все в совокупности остальные гормоны, спектром биологического действия [5].

Установлено, что гиперпролактинемия подавляет стероидогенез в яичниках и яичках, что приводит к маскулинизации женщин и феминизации мужчин – ведущих причин бесплодия. Поэтому нарушения репродуктивной функции редко бывают изолированными и часто сочетается с АИТ Хасимото и гипотирозом. Наиболее выраженной формой нарушений менструального цикла при гипотиреозе является аменорея. Особой формой нарушений систе-

мы репродукции при первичном гипотирозе является синдром галактореи-аменореи, на что обращал внимание еще Гиппократ, который первым заметил, что «если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации» [5].

Длительно существующий, нераспознанный или недостаточно леченный гипотироз приводит, благодаря нарастанию процессинга ТРГ, к гипертрофии пролактинотрофов аденогипофиза, которые под влиянием избытка ТРГ с неконтролируемой гиперпролактинемией могут трансформироваться в аденому гипофиза – пролактиному. Термином "пролактинома" называют доброкачественное образование гипофиза, особенностью которого является продуцирование лютеотропного гормона – ПРЛ. У женщин пролактиномы обычно небольшие – микроаденомы, и они хорошо поддаются консервативному лечению. Однако у мужчин пролактиномы обычно большие – макроаденомы, и их нередко приходится удалять хирургическим путем [4,7].

Прежде аденомы гипофиза случайно и прицельно обнаруживали в основном во время аутопсий лиц, погибших от различных причин [6]. Прижизненная диагностика аденом гипофиза, особенно микроаденом, до недавнего времени была неосуществима, так как эти аденомы, не будучи рентгеноконтрастными, на рентгенограммах турецкого седла не выявлялись, а магнитно-резонансной томографии МРТ еще не было. Однако оказалось, что, даже при МРТ гипофиза, изменения его структуры и объемные образования в нем можно выявить лишь при использовании контрастирующих веществ нового поколения, таких как магнетита (вещество на основе оксида железа), а также препаратов с различными основами (гадолиний, марганец) [7]. Широкое внедрение МРТ позволило установить, что 10–15 % лиц, даже без симптомов эндокринных заболеваний, имеют различные аденомы гипофиза, при этом еще у 10% их подозревают, а у 10% – находят неоднородную структуру гипофиза, реже – врожденные аномалии его строения, например, кисту кармана Ратке или так называемое «пустое турецкое седло» [1,7].

В Санкт-Петербурге за норму ПРЛ его исследователи принимают в среднем  $326,79 \pm 0,69$  мкЕД/мл [8], при этом они, к сожалению, не учитывают ни пол индивида, ни фазу менструального цикла – фолликулиновую или лютеиновую. В то же время известно, уровень ПРЛ у женщин существенно меняется в зависимости от фазы менструального цикла: у здоровых женщин в фолликулиновой фазе он ниже, чем в фазе лютеиновой, что при патологических состояниях эндокринной системы может быть причиной развития так называемого предменструального синдрома (ПМС), который чаще всего возникает именно благодаря гиперпродукции гипофизарного ПРЛ. Последнее приводит к андрогенизму и к дискомфорту в молочных железах вплоть до появления различной интенсивности болей – мастодинии (нагрубание молочных желез вплоть до галактореи), психо-эмоциональных расстройств, реже – отеков, жажды, а также булимии накануне месячных[4,8].

Развитие аутоиммунных заболеваний включает поломку механизмов, которые контролируют толерантность к собственным и чужеродным антигенам. АИТ Хасимото является проявлением преимущественно клеточно-опосредованной цитотоксичности, приводящей к деструкции тироцитов с развитием гипотиреоза[5].

#### **Цель исследования:**

С помощью контрастной магнитно-резонансной томографии изучить особенности структуры гипофиза у лиц с гиперпролактинемией на фоне гипотиреоза как результата АИТ Хасимото.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить и проанализировать основные жалобы больных аутоиммунным тиреодотом с гипотирозом и гиперпролактинемией.
2. Изучить структуру гипофиза у пациентов с АИТ Хасимото и гиперпролактинемией (ГПРЛ) с помощью МРТ гипофиза с контрастированием.
3. Сопоставить МРТ-картину гипофиза с уровнями ПРЛ, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ к ТПО, АТ к ТГ.

4. Оценить влияние лечения лиц, страдающих АИТ, гипотирозом и гиперпролактинемией, тиреоидными гормонами в сочетании с агонистами дофамина на функцию щитовидной железы, уровни пролактина и МРТ-структуру гипофиза.

*Работа поддержана грантом Правительства РФ*

*(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.*



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — хроническое заболевание щитовидной железы (ЩЖ), обусловленное аутоагрессией иммунной системы против ЩЖ и специфическими изменениями морфологии последней – в виде диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрации – вплоть до формирования в ней лимфоидных фолликулов. Характерным считается также увеличение в ЩЖ численности клеток Хюртле. В настоящее время АИТ является самой частой причиной развития гипотироза у лиц старше 6 лет [9].

При АИТ можно выделить три фазы заболевания [4,9].

*Эутироидная фаза* заболевания, при которой клинически и лабораторно нарушений функции ЩЖ, может продолжаться в течение нескольких лет или даже всей жизни[10].

Выделяют *субклиническую фазу* АИТ, когда при прогрессировании АИТ на фоне вирусной инфекции или в результате перегрузки организма йодами может нарастать агрессия Т-лимфоцитов против ЩЖ, что приводит к частичной гибели её клеток и к снижению продукции тиреоидных гормонов. За счет ответного увеличения продукции тиротропного гормона (ТТГ), который стимулирует функцию ЩЖ, организму удаётся сохранить выработку Т3 и Т4 на нормальном уровне [10].

В *тиротоксической фазе* в результате нарастания агрессии Т-лимфоцитов и повреждения клеток ЩЖ происходит массивное высвобождение в кровь имеющихся в тироцитах гормонов, что приводит к развитию не только гипертироза, но даже тиротоксикоза (хаситоксикоза). Кроме того, в кровяное русло попадает разрушенные части внутренних структур фолликулярных клеток, которые провоцируют дальнейшую выработку антител к клеткам ЩЖ. Когда при дальнейшей её деструкции число гормонпродуцирующих клеток падает ниже критического уровня, содержание в крови Т4

резко падает, и наступает фаза пониженной функции ЩЖ – фаза гипотироза, выраженного в различной степени [10].

*Гипотирозная фаза* – это состояние недостаточности гормонов ЩЖ в крови. Она продолжается около года, после чего может наступить даже полное восстановление функции ЩЖ. Однако чаще гипотироз сохраняется и прогрессирует, становясь стойким [9]. Это, как правило, сопровождается снижением продукции тиреоидных гормонов с обязательным нарастанием уровня ТТГ [10].

АИТ подразделяют в зависимости от клинических проявлений и размеров щитовидной железы на отдельные формы [1].

*Латентная форма* характеризуется наличием только симптомов иммунологического, без проявлений клиники. Чаще всего ЩЖ – обычного размера, хотя в некоторых случаях может быть немного увеличена (1 или 2 степени по Николаеву). При пальпации уплотнения тканей ЩЖ не определяется, функции её не нарушены. Иногда могут наблюдаться умеренные симптомы тиротоксикоза или гипотироза [10].

При *гипертрофической форме* (рис. 1) ЩЖ всегда в размерах увеличена (зоб).



Рисунок 1 - Аутоиммунный тиреоидит Хасимото. Гипертрофическая форма (Собственное наблюдение).

Часто наблюдаются состояния гипотироза или тиротоксикоза средней выраженности. Структура ЩЖ может быть как диффузного характера (равномерное увеличение тканей), так и узлового (аутоиммунный тиреоидит с узлообразованием). Нередко встречается смешанный вид изменения ткани ЩЖ — диффузно-узловой. Начальный этап этой формы патологии может сопровождаться состоянием тиротоксикоза, однако по большей части гормонсинтезирующая функция ЩЖ находится в пределах нормы или даже снижена. В любом случае активизация аутоиммунных процессов приводит в итоге к дисфункции ЩЖ на фоне деструкции ее клеток и вследствие этого — к формированию клинически ярко выраженного гипотироза.

При *атрофической форме* АИТ размеры ЩЖ находятся в пределах нормы или даже снижены. Симптоматика выражена монофазным состоянием — гипотирозом. Наиболее подвержены атрофической форме АИТ пожилые люди. В молодом возрасте её возникновение может быть обусловлено воздействием радиации. Такая форма АИТ считается самой тяжелой, так как при ней определяется серьезная деструкция тканей щитовидной железы, что, естественно, сопровождается её острой дисфункцией [19,24].

### **1.1.1. Классификации АИТ**

Предложено несколько классификаций АИТ. Эти классификации построены на основных клинических признаках заболевания. А.М. Раскин выделял 4 клинические формы АИТ:

- 1) типичная форма АИТ — характеризуется более или менее равномерным увеличением и уплотнением ЩЖ и частым наличием гипотироза;
- 2) АИТ с неравномерным увеличением ЩЖ в виде узлоподобных образований и с более редким наличием гипотироза;
- 3) АИТ с диффузным увеличением ЩЖ, протекающим с выраженной воспалительной реакцией по типу подострого тиреоидита;

4) АИТ с диффузным увеличением ЩЖ и офтальмопатией.

Более удобной для практической работы представляется классификация А.Л. Акинчева [10]. Автор выделяет диффузную форму АИТ и псевдодиффузную. В зависимости от функционального состояния ЩЖ он выделяет эутироидную форму, гипер- и гипотироидную. Наконец, в зависимости от степени увеличения ЩЖ Акинчева выделяет – 5 степеней увеличения [11].

В настоящее время описан вариант хронического тиреоидита с преобладанием фиброза и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией («фиброзный») (Akamizu T., 2012; Eisenbarth G.S., 2011).

### **1.1.2. Клиническая картина**

Клиническая картина АИТ складывается в основном из клинических признаков прогрессирующего гипотироза и диффузного увеличения ЩЖ с образованием зоба.

Клинические симптомы гипотироза разнообразны. Многие из них далеко не специфичны, а выявление других требует тщательного расспроса и обследования больного.

Условно выделяют следующие синдромы при гипотиреозе (Дедов И.И. и соавт., 2000) [12]:

- 1) Гипотермически-обменный синдром: ожирение, понижение температуры тела.
- 2) Гипотироидная дермопатия: микседематозный и периорбитальный отеки, одутловатое (пастозное) лицо, большие губы и язык с отпечатками зубов по латеральным краям, желтушность кожных покровов (за счет гиперкаротинемии), отежные конечности, затруднение носового дыхания (из-за набухания слизистой носа), нарушение слуха (связано с отё-

ком евстахиевой трубы и органов среднего уха), охрипший голос (вследствие отёка и утолщения голосовых связок), полисерозит.

- 3) Синдром поражения центральной и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, снижение памяти, брадикардия, боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полиневропатия.
- 4) Синдром поражения сердечно-сосудистой системы: микседематозное сердце (брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец Т на ЭКГ, недостаточность кровообращения), артериальная гипотензия, полисерозит, нетипичные варианты (с артериальной гипертензией, без брадикардии, с тахикардией при недостаточности кровообращения).
- 5) Синдром поражения пищеварительной системы: гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, склонность к запорам, снижение аппетита, тошнота, иногда рвота.
- 6) Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма: нарушения менструального цикла, галакторея, вторичный поликистоз яичников, мастопатия, масталгия.
- 7) Синдром эктодермальных нарушений: тусклые и ломкие волосы выпадают на голове и бровях, конечностях, медленно растут; ломкие ногти.

Реже встречаются анемический синдром и синдром апноэ во сне.

### **1.1.3. Аутоиммунный тиреоидит и бесплодие**

Замечено, что если причины бесплодия связаны с АИТ и гипотирозом, то современные репродуктивные технологии являются менее эффективными, к тому же доказано что использование эстрогенов аутоиммунопатии может даже обострять [13].

Установлено, что при АИТ Хасимото наблюдается значительное увеличение инфильтрации эндометрия Т-киллерами и уменьшение числа сдерживающих аутоиммунитет Т-регуляторов. В матке нарушается местный спектр аутоакоидов, вызывающий уменьшение концентраций интерлейкина-4 и интерлейкина-10, способствующих вынашиванию, но увеличивается уровень препятствующего этому  $\gamma$ -интерферона. Доказана перекрёстная реактивность некоторых аутоантител против тироглобулина (АТ к ТГ) и тиропероксидазы (АТ к ТПО) с антигенами плаценты (рецепторами гонадотропинов, белками *zona pellucida* и др.) [1]. Выявляется свойственная аутоиммунным болезням, в том числе и АИТ, выраженная тенденция к дефициту витамина D3, что способствует как невынашиванию, так и развитию аутоиммунитета. К тому же гипотироз беременных нарушает дифференцировку и развитие зародыша, что само по себе ведёт особенно к ранним выкидышам [14].

Между гормонами ЩЖ и половыми гормонами существует тесная связь. Однако важнейшее место в проблеме нарушения репродуктивности при АИТ занимает гиперпролактинемия (ГПРЛ). Ночной гормон ПРЛ (лютеотропин) открытый в 1930 году как гормон, регулирующий функционирование молочных желез, – один из древнейших филогенетически гормонов, вызывающий в организме человека более 300 биологических эффектов, замеченные ещё в глубокой древности. Так, галакторея у мужчин упоминается ещё в Талмуде, а Гиппократ отметил: «Если небеременная женщина лактирует, то у неё прекращаются менструации»[14].

Но у мужчин и у женщин основной эффект ПРЛ связан с репродуктивностью, так как пролактин имеет к нему прямое отношение. Установлено, что кисспептинергические нейроны аркуатного ядра, гиппокампа и других локализаций гипоталамуса принимают участие в формировании либидо, стимулируют выработку в гонадолибериновых нейронах (лишенных прямой чувствительности к ПРЛ) гипоталамического гонадолиберина, а благодаря этому – гонадотропинов гипофиза у лиц обоего пола, держа под контролем не только овуляцию, но и сперматогенез. При ГПРЛ наблюдается маскулини-

зация женщин и феминизация мужчин, так как при этом подавляется стероидогенез в яичниках и яичках, что приводит к бесплодию. ГПРЛ ответственна за 30 % случаев аменореи и бесплодия у женщин. Именно ПРЛ ингибирует в ЦНС и за ее пределами продукцию нейропептида кассептина. Впрочем, кассептин – альдостеронотропный регулятор и контролирует плацентарный ангиогенез [14].

Это свидетельствует о том, что ПРЛ имеет прямое отношение к бесплодию. В начале 70-х гг. XX в. было доказано, что гипоталамической гормон тиролиберин (ТРГ) является одновременно не только стимулятором продукции в аденогипофизе ТТГ, но и мощным пролактолиберином. Этот эффект подавляется тироидными гормонами и дофамином. Однако, к сожалению, этот доказанный эндокринологический факт редко учитывается иммунологами, изучающими причины бесплодия. Но при гипотирозе любого происхождения, особенно в исходе АИТ, даже у детей и подростков нарастает уровень не только ТТГ, но и ПРЛ. То есть уровень ПРЛ практически всегда растёт по мере развития АИТ и формирования компенсаторного ответа на развивающийся гипотироз [15].

В настоящее время повсеместно нарастает частота депрессивных состояний, что приводит к перманентному приёму пролактогенных антидепрессантов, в том числе детьми и подростками [Строев, Чурилов, 2004]. Гормональные контрацептивы, содержащие много эстрогенов, – также пролактоиногенны. Существенно повышают продукцию ПРЛ любые блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, а также блокаторы протоновой помпы (омез и его аналоги), что поголовно пренебрегается некоторыми, далекими от эндокринологии, гастроэнтерологами. Ими практически не учитывается влияние на уровень ПРЛ стимуляторов выброса ацетилхолина (прокинетики – ганатон и его аналоги). Но максимальный пролактиностимулирующий эффект даёт «безобидный» и весьма широко рекламируемый и используемый населением при диспепсических расстройствах церукал (метоклопропамид и его аналоги), который ис-

пользуется даже в диагностике пролактином (его пероральный приём в дозе 120 мг может повысить уровень ПРЛ в 10–15 раз!) [16].

Усиливают продукцию ПРЛ наркоз, антагонисты дофамина, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, в силу чего в психиатрических стационарах у женщин и даже у мужчин нередко наблюдаются гинекомастия и даже галакторея. Повышают секрецию ПРЛ опиаты и кокаин, почему у опиатных наркоманок развивается аменорея. У подростков в происхождении ГПРЛ определенная роль принадлежит опиоидной наркомании. Мы полагаем, что рост в мире сексуальных дезориентаций в известной степени может быть обусловлен ГПРЛ в результате широкого и бесконтрольного употребления перечисленных выше препаратов [ Строев, Чурилов, 2004 ].

Такая неконтролируемая продукция ПРЛ приводит к так называемому «гиперпролактинемическому синдрому», который практически всегда наблюдается при доброкачественных аденомах гипофиза – пролактиномах. Размеры пролактином бывают настолько малы, что обычными рентгенологическими методами они не выявляются. Макроаденомы (более 1 см в диаметре) обычно имеют явную «объёмную» симптоматику, связанную с воздействием на зрительную хиазму (расстройства зрения, иногда – только на один глаз), на соседние гипоталамические структуры, на внутричерепное давление. Возможно и бессимптомное течение пролактином, даже макроаденом [17].

Гормональная активность пролактиномы проявляется у женщин прежде всего предменструальным синдромом: мастодинией (боли в молочных железах, обычно во второй фазе менструального цикла), мастопатией (фиброаденоматоз молочных желез), нарушениями цикла, галактореей и часто – бесплодием. В разных исследованиях среди женщин с аменореей частота ГПРЛ составляет от 11 до 47 %. Женщин с ГПРЛ нередко беспокоят гирсутизм, сухость влагалища, снижение либидо, развитие фригидности, отсутствие оргазма, может возникать полное отвращение к сексу [Шерешевский, 1929].



Еще в репродуктивном возрасте менструации могут прекращаться весьма рано, что ошибочно расценивается как «ранний климакс» [18].

При пролактиномах практически всегда наблюдаются нарушения сна, памяти, внимания, работоспособности. Возникают чрезмерная раздражительность, плаксивость, депрессия, панические атаки, неспособность адекватно воспринимать окружающий мир. Весьма часты постоянные головные боли, не поддающиеся обычной терапии [Строев, Чурилов, Утехин, 2017 ].

У мужчин также наблюдается гинекомастия, которая может быть и односторонней .Гиперпролактинемический гипогонадизм у взрослых мужчин проявляется гипоандрогенизмом и поэтому – также бесплодием, что сопровождается нарастанием массы тела, эректильной дисфункцией, снижением количества и качества спермы, подвижности сперматозоидов, остеопорозом, снижением толерантности к глюкозе вплоть до развития сахарного диабете 2-го типа [16].

В последние годы широкое внедрение контрастированной магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило рано выявлять аденомы гипофиза, причём – с высокой частотой [7].

## **1.2. Иммуно-эндокринные взаимодействия между гипоталамо-гипофизарно-тироидной системой (ГГТС) и пролактином (ПРЛ)**

Как известно, контроль за деятельностью ЩЖ по принципу отрицательной обратной связи осуществляют иерархически вышестоящие отделы эндокринной системы, в частности, гипофиз и гипоталамус. В клетках ядер главного дирижера эндокринной системы – гипоталамуса – вырабатывается тиролиберин – тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ), действующий на тиротрофы гипофиза, стимулируя их на синтез и секрецию ТТГ, основной функцией которого является регуляция биосинтеза, запасаения и секреции гормонов ЩЖ, а также трофические и пролиферативные влияния на тироциты. Сами же тироидные гормоны оказывают ингибирующее влияние на секре-

цию ТТГ и ТРГ. При этом указанный эффект для трийодтиронина (Т3) в 40 раз выше, чем для тироксина (Т4). Эта модель регуляции описана впервые в 1949 г. Ральфом Хоскинзом и известна как «тиростат» [5,12,17].

Сервомеханизм организован по принципу отрицательной обратной связи: уровни ТТГ и ТРГ повышаются, если содержание гормонов ШЖ в крови падает, и, напротив, снижается – при их избытке [19]. Именно этот феномен считается первым применением биокibernетики в эндокринологии, и позже оказался принципиально приложимым практически ко всем системам гормональной регуляции [Строев, Чурилов, 2004] .

Особенно интересны взаимоотношения в регуляции тироидной системы и секреции ПРЛ. Вырабатываемый в гипоталамусе ТРГ является также и пролактолиберином, он одновременно стимулирует базофильные тиротрофы и ацидофильные лактотрофы аденогипофиза на выработку ТТГ и пролактина (ПРЛ) соответственно. Ингибирующим влиянием на данную систему обладает дофамин. Сам ПРЛ в последние несколько десятилетий не случайно привлёк очень пристальное внимание учёных. У подавляющего числа пациентов с аутоиммунными органонеспецифическими заболеваниями, как РА, СКВ (Walker S.E. et al., 1995) и синдром Шёгрена, а также с органоспецифическими аутоиммунопатиями – целиакией, сахарным диабетом I типа, болезнью Аддисона – была обнаружена ГПРЛ [20]. Затем были проведены исследования, показавшие прямую взаимосвязь между уровнем ПРЛ и тяжестью клинических и серологических проявлений СКВ, РА, синдрома Шёгрена [21], плюс снижение маркеров аутоиммунитета на фоне приема препаратов антагонистов дофамина (Orbacha H., Shoenfeld Y., 2007) [22,23,24].

Пролактин известен как полипептидный гормон, молекулярной массой 23кДа, состоящий из 800 аминокислот, продуцируемый ацидофильными клетками аденогипофиза – лактотрофами – и обладающий маммо- и лакто-трофными свойствами. Но это лишь малая толика его эффектов в организме: у ПРЛ их больше, чем у всех остальных вместе взятых гипофизарных гормонов, а его рецепторы присутствуют почти во всех тканях и клетках челове-

ского организма, в том числе и в иммунокомпетентных. Сейчас насчитывают порядка 300 различных эффектов ПРЛ. ПРЛ участвует в регуляции работы желтого тела, репродуктивного поведения, ангиогенеза, иммунного ответа и осмотического баланса [25].

Пролактин синтезируется лактотрофами адногипофиза как в виде немодифицированного полипептида U-PRL, так и в виде уже претерпевшего посттрансляционные изменения (включающие гликозилирование, фосфорилирование и протеолиз) полноценного гормона. ПРЛ вырабатывают и некоторые лимфоциты (Blalock E. et al., 1987).

Интересен и сам рецептор ПРЛ (ПРЛР), который, наряду с рецептором гормона роста – соматотропного гормона (СТГ), – тромбopoэтина, ИЛ-2 (бета-СЕ), ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-11, ИЛ-12, Еро, GM-CSF, G-CSF, LIF, CNTF, относится к суперсемейству цитокиновых рецепторов 1 типа (CRF1). Все множество изоформ ПРЛР, которое было обнаружено в различных тканях организма человека, имеет абсолютно одинаковую длину экстрацеллюлярного домена, в то время как внутриклеточный домен может быть в виде длинной LF-, промежуточной IF- и короткой SF-вариаций. Наиболее широко распространен ПРЛР с LF-вариантом интрацеллюлярного домена, через который и осуществляется митогенный и дифференцирующий эффект ПРЛ. В том числе ПРЛР обнаружены на лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах, НК-клетках и эпителиоцитах тимуса [(Chuang E., Molitch M.E., 2007)].

Согласно исследованиям Hedi Orbacha & Yehuda Shoenfeld (2007) [26], ПРЛ оказывает следующие воздействия на клетки иммунной системы:

- 1) отрицательное влияние на негативную селекцию аутореактивных В – лимфоцитов в ходе их созревания;
- 2) препятствие апоптозу;
- 3) усиление пролиферативного ответа на антигены и митогены;
- 4) увеличение продукции иммуноглобулинов и аутоантител;
- 5) увеличение выработки Т-хелперами-1 ИЛ-2 и ФНО- $\gamma$ ;
- 6) активация Т-хелперов-2 на выработку аутоантител.

Уместно предположить, что нарушение в механизмах, уравнивающих центральную и местную регуляцию, приводит к тому, что гипофилярный ПРЛ, выделяясь в больших количествах, будет действовать как иммуностимулирующий фактор, приводя к повышению титра различных аутоантител и к расширению спектра аутоаллергии [Строев Ю.И. и соавт., 2011].

Поскольку пролактолибериновая и тиролибериновая активность сосредоточены, в основном, в одном и том же полипептиде, гипотироз часто сопровождается гиперпролактинемией [26].

Таким образом, ГПРЛ при АИТ может служить важным патогенетическим фактором, замыкающим порочный круг, то есть усиливающим аутоаллергию, приводя тем самым к прогрессированию гипотироза, а значит – к гиперпродукции ТРГ [16].

### **1.3. Краткая характеристика клиники гипотироза у лиц с АИТ**

АИТ представляет пример заболевания, в основе которого лежит нарушение баланса между местными цитокиновыми и системными регуляторами. По современным представлениям, АИТ с диффузным токсическим зобом (болезнью Грейвса–фон Базедова, базедовой болезнью) входит в одну группу аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Для такого объединения существуют закономерные предпосылки, поскольку оба заболевания характеризуются наличием в крови АТ к тироцитам, нарушением клеточного иммунитета, общностью ряда клинических симптомов [4,8,10].

Было показано, что АИТ чаще всего выявляется у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (ДСТ) [24]. Это имеет патологическое обоснование. Повышение уровня трансформирующего фактора роста (ТФР-бета) при ДСТ оказывает некоторое иммуносупрессивное действие, но способствует накоплению лимфоцитов в ЩЖ. С другой стороны, этот цитокин усиливает рост хрящевой ткани, в то время как тироидные гормоны его угнетают. При марфаноидном фенотипе компенсаторное

усиление активности тироцитов способствует изменениям процессинга тироглобулина, вследствие чего он может становиться мишенью для аутоантител.

Основным же механизмом развития АИТ является дисрегуляция клеточного иммунитета, в результате чего Т-лимфоциты обращаются против собственных клеток ЩЖ. Немаловажная роль в данной аутоагрессии отводится нарушению процессов перекисного окисления в лимфоцитах [27]. Было отмечено возрастание уровня продуктов перекисного окисления липидов в лимфоцитах, что указывает на их окислительное повреждение. Возрастание уровня перекисей в иммунных клетках способно вызывать ускорение клеточной смерти, в других случаях перекиси могут индуцировать мутации, приводящие к проявлению аутоагрессии. Наибольшие изменения ферментов антиоксидантной защиты были выявлены у пациентов с АИТ в фазе эутироза и у пациентов, страдающих ДТЗ, в то время как у гипотиреоидных больных антиоксидантная защита была не столь явно скомпрометирована. Данное различие можно объяснить тем, что при гипотирозе отмечается существенное увеличение окислительной активности в лимфоцитах, что способствует накоплению в них перекисей и последующему апоптозу аутоагрессивных клонов клеток. При АИТ в стадии эутироза активация перекисного окисления ещё не достигает значимого для апоптоза Т-лимфоцитов уровня перекисного окисления. Лимфоциты пациентов с болезнью Грейвса – фон Базедова и эутиреоидным течением АИТ имеют максимально сниженную функцию антиоксидантной системы лимфоцитов. Однако при ДТЗ высокие концентрации  $T_3$  и  $T_4$  оказывают саногенное действие, усиливая утилизацию опасных для клеток свободных форм кислорода митохондриями и ускоряя апоптоз лимфоидных клонов. В связи с этим концентрация конечных продуктов перекисного окисления, одним из которых является малоновый диальдегид, в лимфоцитах ниже при ДТЗ, чем при АИТ с эутирозом. Из этого можно сделать вывод, что состояние эутироза при АИТ является самым неблагоприятным в плане развития аутоиммунной агрессии и прогрессирования заболевания [27].

Уровень прооксидантно-антиоксидантного белка церулоплазмينا повышен при АИТ как в эутироидном, так и в гипер- и, особенно, в гипертироидном состоянии [28, 4]. Гипотироз тормозит апоптоз лимфоидных клонов, что установлено еще в 1999 г. С. Михарой и соавт. [27]. Теоретически это может относиться и к апоптотическому вымиранию аутореактивных клонов лимфоцитов, тогда гипотироз, развивающийся по мере прогрессирования АИТ должен замыкать «порочный круг» его патогенеза, способствуя накоплению последних [28].

Появление и накопление в организме Т-лимфоцитов, лишённых толерантности к клеткам ЩЖ, приводит к активации аутоиммунной агрессии. Причём Т-лимфоциты способны потенцировать апоптоз тироцитов самостоятельно, через Fas-лиганд и Fas-рецептор. АИТ характеризуется накоплением в ЩЖ Th-1 популяции лимфоцитов, которые индуцируют апоптоз фолликулярных клеток посредством активации Fas и FasL [30]. Th-1 лимфоциты синтезируют ФНО и ИЛ-2, а эти вещества вызывают экспрессию на поверхности тироцитов молекул HLA, аутопрезентацию их антигенов и индуцируют апоптоз фолликулярных клеток. Кроме того, аутоагрессивные Т-хелперы способны стимулировать продукцию В-лимфоцитами антитироидных АТ. Для развития АИТ имеет значение выработка АТ против тироглобулина (ТГ), тиропероксидазы (ТПО) и рецепторов ТТГ; также описаны антитела к тироидным гормонам, йодному переносчику [19,30].

Болезнь Грейвса–фон Базедова сопровождается обязательной гиперпродукцией анти-ТТГ-рецепторных стимулирующих антител (АТ к РТТГ), в то время как АИТ – гиперпродукцией блокирующих АТ. Последние снижают функциональную и митотическую активность фолликулярных клеток, активируют их апоптоз. Кардинальная роль аутоагрессии в развитии АИТ подтверждается положительными результатами лечения иммуномодулятором тимогеном. Тимоген нормализует работу Т-супрессоров, ответственных за подавление аутоиммунитета, вследствие чего снижается содержание аутореактивных Т-лимфоцитов [31].

Развитие патологических процессов, приводящих к аутоиммунной агрессии и к формированию АИТ, находит закономерное патоморфологическое подтверждение. Воспалительный процесс при этом проходит в своём патоморфологическом развитии ряд стадий. Первая стадия характеризуется умеренной В-клеточной метаплазией фолликулярного эпителия. Крупные В-клетки с гиперхромным ядром расположены внутри и вне фолликулов. Лимфоцитарные фолликулы слабо выражены, строма умеренно фиброзирована, деструкция тироидных клеток минимальна. II-я стадия отличается от предыдущей формированием герминативного центра в лимфоидных фолликулах, появлением в них незначительного количества лимфобластов. Может наблюдаться пролиферация фолликулярного эпителия. На III-й стадии наблюдаются выраженные деструктивные процессы, со значительным накоплением лимфобластов, распространённым фиброзом стромы. По мере нарастания стадий экспрессия тироглобулина имеет тенденцию к уменьшению [32]. Наличие метаплазии любого типа всегда является предиктором развития опухолевых заболеваний. В-клеточная метаплазия также может представлять опасность малигнизации тироидного эпителия. Учащаются при АИТ лимфомы. Ряд авторов указывает даже на некую коморбидность АИТ с онкологической патологией, акцентируя внимание на общих для двух заболеваний факторах риска – эстрогеновом влиянии и нарушении иммунного статуса. Противоречия вызывает толкование роли лимфоплазмоцитарной инфильтрации стромы ЩЖ при АИТ. Одни авторы указывают на защитную роль лимфоцитов в ЩЖ в отношении неопластических клеток, другие считают инфильтрацию как раз предиктором развития карциномы или лимфомы [33].

Связь АИТ с другими заболеваниями продиктована возникновением тироидита в рамках ДСТ. Эта коморбидность прослеживается с детского и до пожилого возраста. Так, у подростков (особенно диспластиков) зачастую присутствует избыточная масса тела, на коже появляются розовые стрии, что входит в структуру гипоталамического синдрома пубертатного периода или ожирения с розовыми стриями (синдром Симпсона–Пейджа) [34], характери-

зующийся гиперкортизолизмом и гиперлептинемией. Гормональная и цитокиновая дисрегуляция, присущая данному синдрому, с возрастом зачастую приводит к формированию стойкого абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, нарушению толерантности к глюкозе, аутоиммунной агрессии против щитовидной железы и других органов [34, 35]. Описанные нозологические формы в настоящее время объединяют в метаболический синдром, который у таких индивидов на фоне АИТ развивается рано.

Развитию АИТ может предшествовать приём экзогенных веществ – продуктов и лекарственных препаратов – провокаторов антитироидного аутоиммунитета [2]. Такими веществами могут быть морепродукты, йодированная соль, йодсодержащие БАДы. Антиаритмики амиодарон и кордарон содержат много йода и поэтому также должны рассматриваться в данном контексте. Избыточное поступление йода в организм человека приводит к накоплению его в органической форме в виде тироглобулина. Тироглобулин – белок с альтернативным процессингом. Насыщение тироглобулина йодом изменяет его процессинг и влияет на структуру, лишая его толерантности со стороны аутоиммунитета; ведь иммунные клетки были толеризованы другим вариантом белка, процессировавшимся при нормальном (или сниженном) уровне йода. Ещё один механизм аутоагрессии при йодизме состоит в замедлении органификации минерального йода. Последний, являясь гаптенем, может при связи с белковыми молекулами провоцировать развитие аутоиммунитета. Существуют данные о возможной связи АИТ с перенесённой ранее энтеровирусной инфекцией или инфекцией *Yersinia Enterocolitica*, ретровирусными инфекциями, токсоплазмозом, а также с носительством гаплотипов HLA DR<sub>3</sub>, DR<sub>5</sub>, B<sub>8</sub> [4].

АИТ начал рассматриваться как возможная причина гипотироза с момента его описания Х. Хасимото в 1912 году [36]. К настоящему времени накоплено достаточное количество знаний по патофизиологии и клинике АИТ. Это позволяет внутри данной нозологической формы выделять различные варианты. Клинически АИТ может проявляться широким спектром симпто-



мов: от выраженного тиротоксикоза (при хаси-токсикозе) через состояние эутириоза – до явного гипотироза, который, впрочем, наиболее часто наблюдается именно при тироидите Хасимото. Гипотироз при АИТ является первичным по своему происхождению [37]. Основным диагностическим признаком гипотироза является повышение уровня ТТГ в крови. В зависимости от уровня тироидных гормонов различают субклинический и явный гипотироз. Явный гипотироз сопровождается обязательным снижением уровня тироидных гормонов в крови. Субклинический гипотироз характеризуется изолированным повышением уровня ТТГ. Синдром гипотироза ещё не свидетельствует о наличии тироидита. Для диагноза АИТ необходимо наличие клинической симптоматики гипотироза, обнаружение антитироидных аутоантител, характерных изменений щитовидной железы (неоднородность структуры) на ее ультрасонограммах. Поскольку тироидные гормоны являются важнейшими регуляторами метаболизма, рецепторы к которым присутствуют буквально на каждой клетке человеческого организма, становится очевидным глобальный характер изменения функций организма при нарушении нормальной работы щитовидной железы. Тироидные гормоны необходимы для нормального роста и развития организма, поддержания гомеостаза на протяжении всего онтогенеза – от внутриутробного периода до старости. Они контролируют экспрессию примерно 900 генов. Подобно другим важнейшим биорегуляторам для гормонов щитовидной железы характерно наличие ритмов секреции. Летом она уменьшается, предохраняя организм от перегрева, а зимой возрастает, что связано с терморегуляторной функцией щитовидной железы и отражает ее фотопериодическую чувствительность [38].

Одним из неперенных проявлений гипотироза служит гиперхолестеринемия. Возрастание концентрации холестерина обусловлено снижением стимулирующего влияния тироидных гормонов на митохондриальную активность. В результате этого уменьшается утилизация клетками ацетил-КоА, и он становится сырьём для синтеза холестерина в печени. Также вклад в гиперхолестеринемии вносит снижение при гипотирозе экспрессии рецепторов

к ЛПНП в печени. При этом накопление полученного *de novo* холестерина приводит к увеличению концентрации в крови ЛПНП и ЛПОНП, доставляющих липиды к периферическим тканям. Эти атерогенные липопротеины способны при длительно высоком уровне вызывать развитие атеросклероза сосудов, являющегося основной причиной ИБС [38,39]. Атеросклеротическое поражение церебральных сосудов повышает риск ОНМК, а почечных – предрасполагает к возникновению вторичной реноваскулярной артериальной гипертензии. Гиперхолестеринемия и гипокинезия жёлчевыводящих путей у лиц с АИТ и гипотирозом являются причинными факторами развития жёлчнокаменной болезни (ЖКБ): конкременты в жёлчном пузыре и протоках [39].

Для гипотироза характерна гипокинезия не только жёлчевыводящих путей, но и желудочно-кишечного тракта в целом, что приводит к гипокинетическому запору. Гормоны щитовидной железы в норме участвуют в катаболизме гликозаминогликанов, составляющих межклеточный матрикс тканей и органов. Их накопление при гипотирозе приводит к задержке жидкости матриксом вследствие сверхвысокой гидрофильности гликозаминогликанов. Гипергидратация организма приводит к возрастанию массы тела, которая ошибочно может быть принята за ожирение, однако при назначении заместительной терапии левотироксином гипергидратация обычно регрессирует, что ведёт иногда к стремительной потере массы тела у таких больных [39].

Гиалуронат кожи и слизистых, набухая, ведёт к возникновению «слизистого отёка» (микседемы) – патогномоничного симптома гипотироза. Наиболее частые места его локализации – запястье и лодыжки («микседематозные браслеты»). Кожа вследствие повышения тургора становится напряжённой, блестящей, сухой, для неё характерен гиперкератоз вследствие гипокальциемии, обычно сопровождающей АИТ [34]. Отличие микседематозных отеков от отёков иного происхождения – это отсутствие отпечатков пальцев при глубокой их пальпации. Отёк слизистой языка и полости рта приводит к увеличению толщины слизистых, поэтому пациенты с гипотирозом часто прикусывают язык и отечные щёки (симптом Строева). Отёк голосовых свя-

зок обуславливает низкий и хриплый голос. Лицо одутловато из-за отёка и апатично из-за характерных для гипотироза нарушений психики. Нарушения терморегуляции обусловлены уже упоминавшимся снижением митохондриального окисления и, соответственно, теплопродукцией. Такие больные предъявляют жалобы на повышенную зябкость, похолодание конечностей [34].

Влияние гормонов щитовидной железы на сердце опосредовано транскрипционными и более быстрыми мембранными эффектами. Показано, что тироидные гормоны активируют транскрипцию  $\alpha$ -тяжёлых цепей миозина. Помимо этого, они оказывают модулирующее влияние на натриевые, кальциевые и калиевые ионные каналы кардиомиоцитов [30]. Даже в отсутствие тироидных гормонов их рецепторы пребывают в активированном состоянии, однако в таком случае транскрипция генов прекращается. Отсутствие тироидного влияния также способно активировать ряд генов кардиомиоцитов, к которым, например, относится ген  $\beta$ -тяжёлых цепей миозина (в данном случае речь идёт о негативной регуляции). Гипотироз вызывает брадикардию, за счёт понижения чувствительности кардиомиоцитов к адренэргическому воздействию. Гипотироидное состояние снижает релаксацию гладкомышечных клеток стенки сосудов, что сопровождается увеличением общего периферического сопротивления сосудов. Ответом на это служит снижение секреции почками ренина, концентрации альдостерона и АДГ в крови, т.е. наблюдается уменьшение ОЦК. Частая анемия в совокупности со снижением ОЦК приводят к уменьшению преднагрузки на левый желудочек и, соответственно, к снижению фракции выброса. Повышение периферического сосудистого сопротивления приводит пациентов с гипотирозом к изолированной диастолической гипертензии [30].

У больных АИТ с исходом в гипотироз описаны многочисленные случаи развития анемии. Наиболее вероятными механизмами её возникновения представляются следующие. Во-первых, тироидные гормоны стимулируют продукцию эритропоэтина почками, а их недостаток приводит к дефи-

циту этого регулятора гемопоза. Во-вторых, имеются основания утверждать, что гипотироз приводит к истощению запасов железа в организме, а сидеропения является причинным фактором развития железодефицитной анемии. С другой стороны, уровень тироксина и ТТГ прямо коррелируют с уровнем ограничителя всасывания железа – печеночного гормона гепсидина [11,30]. Пациенты, страдающие гипофункцией щитовидной железы, чаще всего переносят микроцитарную гипохромную анемию лёгкой степени, которая без заместительной терапии левотироксином имеет тенденцию к прогрессированию [30,40]. Существенную роль в развитии пернициозоподобной анемии у лиц с АИТ играет нередко возникающий (особенно в пожилом возрасте) сопутствующий аутоиммунный гастрит с нарушением продукции фактора Касла [41].

Гиперхолестеринемия, возникающая вследствие гипотироза, способствует формированию абдоминального ожирения. Оно, в свою очередь, обуславливает инсулинорезистентность периферических тканей, нарушение толерантности к глюкозе и, в конечном счёте, СД 2-го типа. Атеросклероз, являющийся при гипотирозе следствием дислипидемии [4], приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ). Таким образом, АИТ потенциально способен вызывать все нарушения, характеризующие метаболический синдром: дислипидемию, абдоминальное ожирение, СД 2-го типа, АГ. Часто наблюдаемая при СД 2-го типа и, возможно, являющаяся его ранним признаком, контрактура Дюпюитрена, будучи проявлением ДСТ, нередко сопровождает АИТ [34].

Снижение уровня тироидных гормонов в крови закономерно (по принципу обратной связи) приводит к возрастанию концентрации в крови ТТГ. Выработка ТТГ аденогипофизом зависит от стимулирующего влияния тиролиберина гипоталамуса. Тиролиберин, как впервые установлено еще в 1971 г., одновременно является пролактолиберином, следовательно, он повышает секрецию пролактина в аденогипофизе. Пролактин представляет собой важный регулятор гомеостаза, сочетающий в себе признаки гормона и аутокоида.

Он обладает выраженными липогенетическим, гипергликемическим, иммуностимулирующим действиями, однако основной его функцией служит регуляция нормальной активности женской половой системы. В норме пролактин начинает усиленно вырабатываться в третьем триместре беременности, обеспечивая подготовку материнского организма к грядущей лактации. Он стимулирует пролиферацию и разрастание эпителия молочных желёз, устанавливает в них ритм секреции молозива и молока. Его защитный механизм в отношении материнского организма заключается в исключении повторной беременности на фоне лактации, т.к. это означало бы функциональную перегрузку всех систем и органов [15] .

Патологические эффекты при гиперпролактинемии вследствие гипотироза развиваются вне беременности и лактации, они возникают даже у детей и мужчин, для которых эти два состояния в принципе не характерны. Влияние гиперпролактинемии на женский организм многогранно. В частности, происходит гиперплазия эпителия протоков молочных желез, что приводит к развитию фиброаденоматоза (мастопатии). Клинически она может проявляться мастодинией (болями в молочных железах), галактореей, повышается риск развития мастита. В яичниках нарушаются циклические гормональные процессы, снижается эстрогеновый фон. Матка как орган-мишень эстрогенов и прогестерона обнаруживает нарушения менструального цикла. Эти нарушения проявляются олиго- или аменореей, альгоменореей. У женщин с гипотирозом также описано возрастание вероятности эндометриоза. Всё это в конечном счёте приводит к формированию женского бесплодия. При тяжёлой гиперпролактинемии страдает и внешний вид женщин: увеличивается масса тела, возникает оволосение по мужскому типу, голос становится более низким. Наступление беременности на фоне гиперпролактинемии потенциально приводит к угрозе прерывания беременности, рождению детей с нарушением стрессорной адаптации. При развитии гиперпролактинемии без сомнения сильно страдает мужское здоровье. Гиперплазия грудных желёз приводит у них к гинекомастии с возможной галактореей. Изменение гормо-

нального фона вызывает у мужчин снижение потенции, которое ещё более усиливается вследствие психологических причин, а в запущенных случаях также грозит мужским бесплодием. Кроме того, пролактин как мощный стимулятор аутоиммунитета (на уровне как лимфоцитарных, так и связанных с антигенпредставляющими клетками звеньев) способен поддерживать аутоиммунные заболевания (в частности, АИТ), индуцировать их прогрессию и предрасполагать к вовлечению в аутоагрессию новых органов [15].

Пациенты, страдающие гипотирозом в исходе АИТ, часто предъявляют жалобы на изменения в сфере высшей нервной деятельности: пониженное настроение, тоску, снижение волевых способностей, сонливость, нарушение памяти, разнообразные фобии [42]. Механизмы формирования таких нарушений психики до конца не ясны. Возможно, причина заключается в гипокальциемии, которая регистрируется у большинства гипотироидных больных. Сама гипокальциемия может быть вызвана у пациентов с АИТ вовлечением в аутоиммунный процесс околотитовидных желёз, что приводит к наслоению гипопаратироза на гипотироз. Помимо гипокальциемии, патологическое действие на головной мозг при АИТ может оказывать дисфункция микроглии. Так, в эксперименте при АИТ-индуцированном гипотирозе было продемонстрировано снижение фагоцитарной активности микроглиальных клеток [9, 27, 42, 43]. Данное обстоятельство приводит к чрезмерно долгому течению воспалительного процесса в ЦНС, которое характерно для нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что пациенты с гипотирозом имеют повышенное содержание в крови нейрон-специфической енолазы (NSE). Возрастание концентрации этого фермента характерно в первую очередь именно для воспалительных и нейродегенеративных процессов ЦНС, а также периферической невропатии. При этом уровень енолазы выше у больных с явным гипотирозом, что может свидетельствовать о более тяжёлом течении у них психических нарушений, характерных для АИТ [43]. Терминальная стадия АИТ-связанных психических нарушений представляет собой новую нозологическую форму – энцефалопатию Хасимото, для которой характерны

признаки мозговой гипоксии, судорожные припадки, повышение концентрации белка, аутоантител к нейрон-специфической енолазе и даже антитиреоидных аутоантител в ликворе [5, 43].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материал и методы исследования

Клинической базой для настоящего исследования служила «Клиника семейной медицины «БалтМед Гавань» (главный врач – А.Я. Новиков). В исследование были включены лица (341 человек) в возрасте от 4 до 77 лет (женщин – 277, мужчин – 64), которые обратились к эндокринологу по поводу состояния щитовидной железы. Средний возраст женщин составил  $36,1 \pm 0,8$  года, мужчин –  $33,73 \pm 2,0$  года (табл. 1).

В обследование не входили пациенты, у которых заведомо могла быть какая-либо патология гипофиза: лица с базофильной аденомой гипофиза (болезнь/синдром Иценко-Кушинга), лица с синдромом Симпсона-Пейджа (ожирение с розовыми стриями), лица с клиникой и с подозрением на эозинофильную аденому гипофиза (гигантизм, акромегалия), а также лица с пангипопитуитаризмом (синдром Шихана).

### 2.2. Статистическая обработка

#### 2.2.1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Таблица 1.

Распределение пациентов по полу и возрасту

<i>Возрастные группы в годах</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>
<b>0 – 14</b>	<b>3</b>	<b>13</b>
<b>15 – 29</b>	<b>24</b>	<b>72</b>
<b>30 – 44</b>	<b>17</b>	<b>115</b>
<b>45 – 59</b>	<b>12</b>	<b>63</b>
<b>60 – 74</b>	<b>6</b>	<b>14</b>
<b>75 – 90</b>	<b>2</b>	
<b>Средний возраст, гг.</b>	<b><math>33,73 \pm 2,0</math></b>	<b><math>36,1 \pm 0,8</math></b>



Возраст обследованных женщин варьировал от 4 года до 74 лет, возраст мужчин - от 11 до 77 лет. Средний возраст мужчин и женщин составил  $33,73 \pm 2,0$  и  $36,1 \pm 0,8$  соответственно. Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 2.

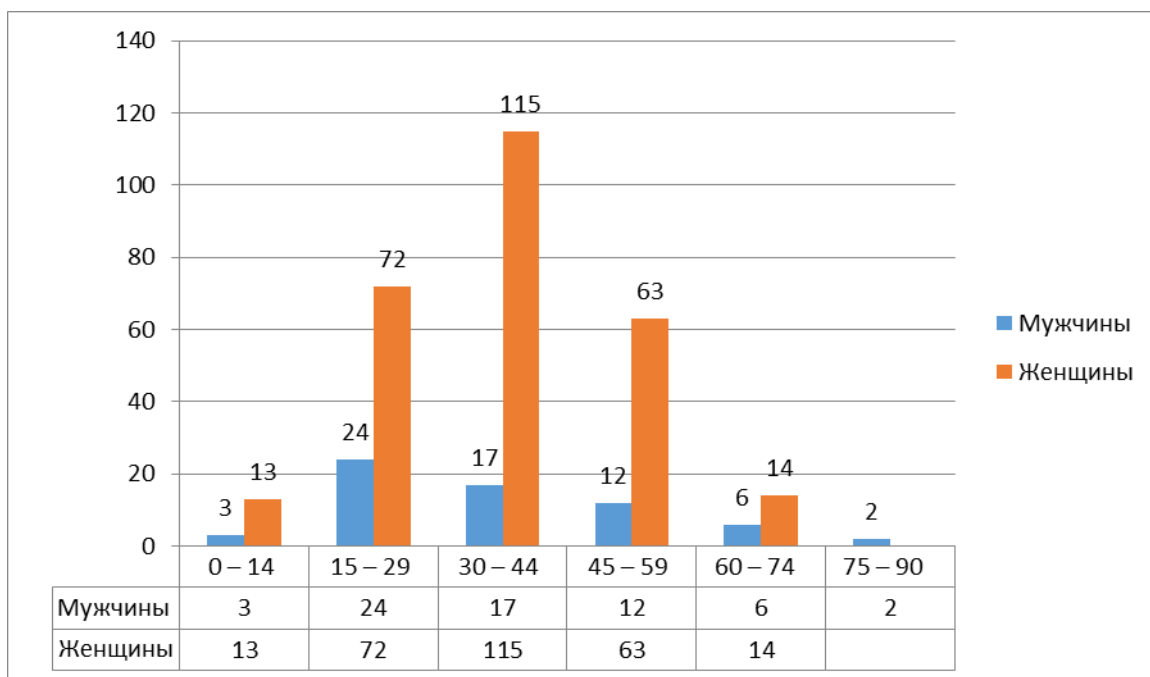


Рисунок 2 - Распределение пациентов по полу и возрасту

### 2.2.2. Распределение пациентов по жалобам

У всех пациентов собирался эндокринологический анамнез, выяснялось наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний, производился внешний осмотр на предмет выявления гипofункции или гиперфункции щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы в крови исследовались тироидные гормоны (св.Т3 и св.Т4), тиротропный гормон (ТТГ), пролактин (ПРЛ), тестостерон, антитироидные аутоантитела к тиропероксидазе (АТ к ТПО), всем проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. У подавляющего большинства пациентов был диагностирован аутоиммунный тиреоидит Хасимото с исходом в гипотироз различной степени тяжести.

Поводом к магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием служили обнаруженные высокие цифры пролактина, жалобы на наличие предменструального синдрома (в основном на мастодинию), наличие патологии молочных желез (фиброаденоматоз, мастопатия, галакторея), нарушения менструального цикла, андрогенизм у женщин, гинекомастия и эректильная дисфункция у лиц мужского пола, а также мужское и женское бесплодие (табл. 2; рис. 3).

Таблица 2

Распределение пациентов по жалобам

Показатель	Мастодиния	Нарушения менструального цикла	Галакторея	Снижение либидо	Жалоб нет
Мужчины			11	9	44
Женщины	16	20			241
Итого в %	4,69	5,87	3,23	2,64	83,57

При изучении жалоб пациентов было выявлено, что среди пациенток на мастодинию жалуется 4,69%, на нарушение менструального цикла – 5,87%. А у мужчин был выявлено, что доля галактореи составляет 3,23%, а снижение либидо составляет 2,64%.

Среди мужчин и женщин больше всего пациентов без жалоб, что составляет 83,57%.

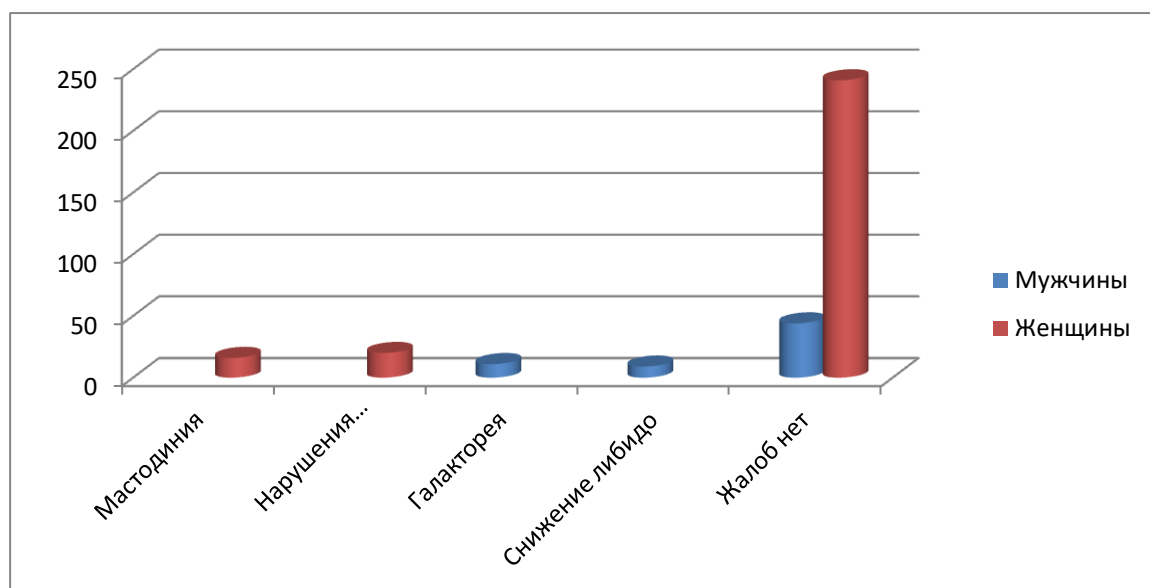


Рисунок 3 - Распределение пациентов по жалобам

Всем пациентам с выявленным аутоиммунным тиреоидитом Хасимото и гипотирозом назначались адекватные дозы тиреоидных гормонов, а при наличии умеренной гиперпролактинемии и предменструального синдрома – лёгкий препарат агонистов дофамина – циклодинон. Циклодинон представляет собой лекарственный препарат для терапии нарушений менструального цикла, напряженности и болей в груди, а также предменструального синдрома. Он является фитопрепаратом, поскольку в его состав входят только натуральные растительные компоненты. Препарат оказывает терапевтические эффекты за счёт нормализации выработки гонадотропных гормонов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего) и оптимизации второй фазы менструального цикла.

В случаях выявления высокой гиперпролактинемии с обнаруженной при МРТ патологией гипофиза (аденома, неоднородная структура гипофиза) после первичного обращения и обследования, помимо лечения левотироксином, рекомендовался ежедневный вечерний прием препаратов спорыньи бромокриптина, парлодела. При их слабой эффективности или непереносимости, а также при выявлении с помощью контрастной МРТ патологии ги-

пофиза (микро-и макроаденомы, его неоднородная структура) подбирались адекватные дозы пролонгированного агониста дофамина достинекса (каберголина) под систематическим контролем уровней ТТГ, тиреоидных гормонов, пролактина и тестостерона в крови и самочувствия пациентов. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось с 11 марта 2014 года по 5 марта 2019 года.

Статистическая обработка полученных результатов и построение диаграмм осуществлялась на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. Для сравнения количественных признаков между группами использовался критерий Стьюдента в виду нормального распределения каждого исследуемого признака. Статистическая обработка данных, полученных вовремя исследования, производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали для независимых групп с помощью параметрического t- критерия Стьюдента. Достоверность различий для зависимых групп определяли с помощью параметрического парного критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Корреляционный анализ применялся для выявления количественной и качественной взаимосвязи между переменными.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Распределение пациентов в зависимости от данных МРТ-картины гипофиза

Магнитно-резонансная томография с контрастированием проводилась преимущественно в Санкт-Петербургском Медицинском институте имени Березина Сергея (МИБС) и его филиалах, поэтому полученные МРТ-результаты можно считать достоверными и воспроизводимыми.

При первичном обследовании 341 пациентов, страдающих АИТ, с помощью контрастной МРТ, аденомы гипофиза (преимущественно микроаденомы, которые расценивались нами в основном как пролактиномы) были выявлены у 142 человек (41,6%), неоднородная структура гипофиза (аутоиммунный гипопизит) – у 135 (39,6%), так называемое «пустое» турецкое седло – у 11 человек (5,3 %). Нормальная картина гипофиза была всего у 53 (15,5%) человек (табл. 3; рис. 4) .

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от данных МРТ-картины гипофиза

<i>МРТ-картина</i>	<i>Аденома</i>	<i>Неоднородная структура</i>	<i>Пустое т/седло</i>	<i>Норма</i>
<b>Мужчины</b>	<b>20</b>	<b>33</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>Женщины</b>	<b>122</b>	<b>102</b>	<b>8</b>	<b>45</b>
<b>Итого в %</b>	<b>41,6</b>	<b>39,6</b>	<b>5,3</b>	<b>15,5</b>

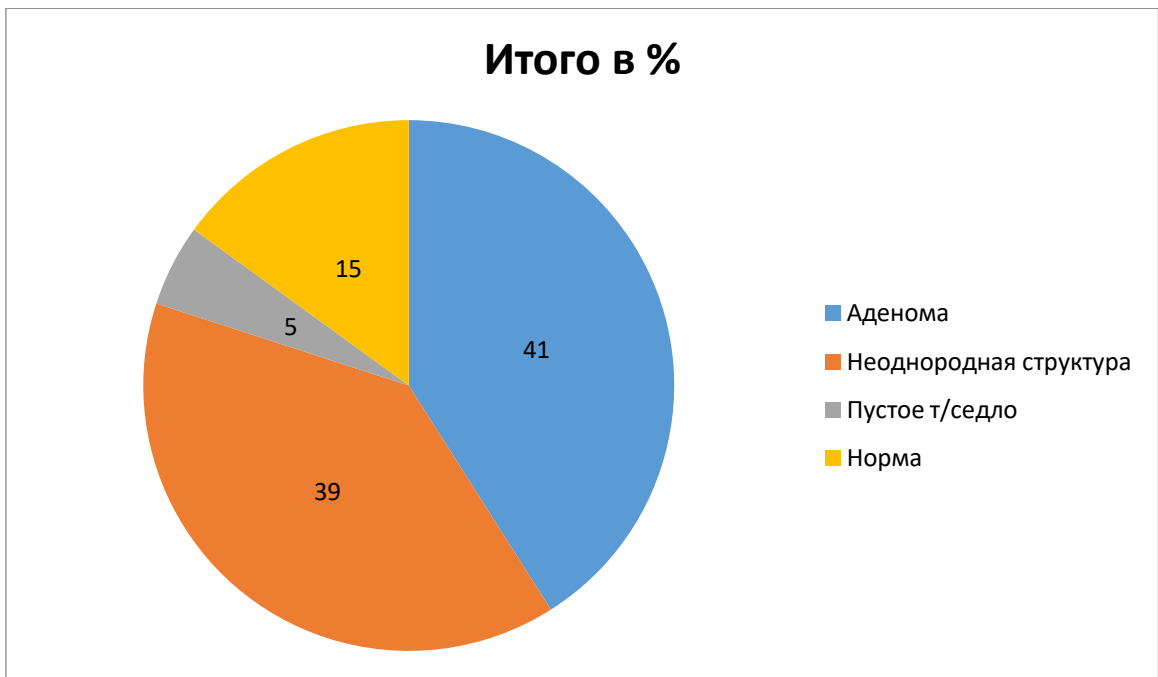


Рисунок 4 -Распределение пациентов в зависимости от данных МРТ-картины гипофиза

У подавляющего большинства пациентов выявленные аденомы отличались небольшими размерами – площадью от 4 до 142 мм<sup>2</sup>, при этом у женщин средние размеры аденомы составили 17,83±4,45 мм<sup>2</sup>, у мужчин – 13,96±2,12 мм<sup>2</sup>, поэтому они расценивались нами как микроаденомы (рис. 5).

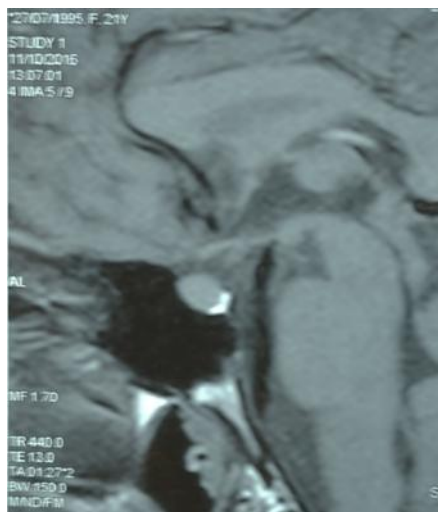


Рисунок. 5 - Магнитно-резонансная томография гипофиза с контрастированием. Микроаденома гипофиза. Собственное наблюдение

Огромная бессимптомная макроаденома гипофиза (пролактинома) была обнаружена нами лишь в одном случае, который был опубликован в печати [10]. Приводим краткое сообщение об этом наблюдаемом нами пациенте.

*Пациент Р-в В.С., 29 лет. В юности страдал избыточной массой тела, в дальнейшем у него был диагностирован нами аутоиммунный тиреоидит. Семья была бесплодной. Лечение его супруги, тоже страдавшей аутоиммунным тиреоидитом и, как мы полагали, бесплодием, тиреоидными гормонами и агонистами дофамина (циклодинон) в течение 3 лет не приводило к зачатию. Муж до поры-до времени отказывался посещать эндокринолога, так как считал себя абсолютно здоровым. Наконец, после длительных уговоров, он сдал кровь на гормоны щитовидной железы и на пролактин. Уровень пролактина у него составил 34 390,0 мкМЕ/мл! Ему было предпринято срочное МРТ-исследование гипофиза с контрастированием, при котором была выявлена огромная, совершенно бессимптомная, макропролактинома размером 19×21×18 мм с эндо-, супра-, параселлярным ростом с четкими контурами. Произведено трансназосфеноидальное эндоскопическое удаление опухоли из бипортального доступа. Пациент после операции в течение года постоянно получал достинекс, кортизол и левотироксин. Через год после операции супруга забеременела. В настоящее время он – отец двух здоровых девочек. В настоящее время продолжает получать левотироксин, малые дозы достинекса и кортизола. Полностью компенсирован и работоспособен.*

У 16 пациентов (4,7%) была обнаружена киста кармана Ратке, которая у большинства обследованных сочеталась с микроаденомой гипофиза. В 3 случаях при отсутствии патологии гипофиза была обнаружена киста эпифиза, в 1 случае она сочеталась с микроаденомой гипофиза. В одном случае у подростка Б-ва Ю.П., 14 лет, страдавшего наследственным аутоиммунным тиреоидитом, была обнаружена киста решётчатой кости, которая в дальнейшем была успешно удалена.

### 3.2. Сравнение уровней пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4 и АТ к ТПО до и после лечения при нормальной МРТ гипофиза

Таблица 4

Сравнение уровней пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4 и АТ к ТПО до и после лечения при нормальной МРТ гипофиза

Показатель	пол	пролактин	Тестостерон	ТТГ	Св.Т3	Св. Т4	АТ к ТПО
Норма до лечения	Муж	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.
	Жен	545,24±9,1	1,62±1,13	2,06±0,36	4,44±0,34	19,04±1,65	21,76±12,4
Норма после лечения	Муж	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.	Не исслед.
	Жен	469,05±65,1	Не исслед.	1,36	4,63	17,68	Не исслед.

До лечения уровень пролактина в общей группе составил в среднем у Муж.- 515,89±67,9 мкЕд/мл, у Жен.- 598,45±33,9 мкЕд/мл (норма – 326,79±0,69); уровень ТТГ – у Муж.- 4,42±2,01 мкЕд/мл, Жен.- 2,1±0,17 мкМЕ/мл (норма – 0,99±0,03); тестостерона у мужчин – 15,03±2,6 нМ/л (норма – 33,67±2,06), тестостерона у женщин – 1,27±0,15 нМ/л (норма – 1,28±0,35). Данные представлены в таблицах 4, 5.

### 3.3. Сравнение уровней св.Т3, св.Т4, ТТГ, тестостерона, пролактина и АТ к ТПО до и после лечения у всех пациентов

Таблица 5

Сравнение уровней св.Т3, св.Т4, ТТГ, тестостерона, пролактина и АТ к ТПО до и после лечения у всех пациентов



Показатель	пол	св.Т3	св.Т4	ТТГ	тестостерона	пролактина	АТ к ТПО
до лечения	Муж.	4,6±0,19	14,35±1,02	4,42±2,01	15,03±2,6	515,89±67,9	24,17±9,12
	Жен.	4,35±0,14	15,6±0,9	2,1±0,17	1,27±0,15	598,45±33,9	70,85±19,8
После лечения	Муж.	4,77 ± 0,22	14,81±1,62	1,98±0,42	11,19 ±2,1	183,9±39,06	16,25±7,39
	Жен.	4,51±0,16	14,63±0,95	1,16±0,15	0,8±0,05	265.9±50,7	73,07±35,1

При изучении уровня тестостерона у всех пациентов до и после лечения было выявлено, что среди мужчин уровень тестостерона был снижен на  $3,84 \pm 0,5$  нМ/л, а среди женщин на  $0,47 \pm 0,1$  нМ/л (рис. 6).

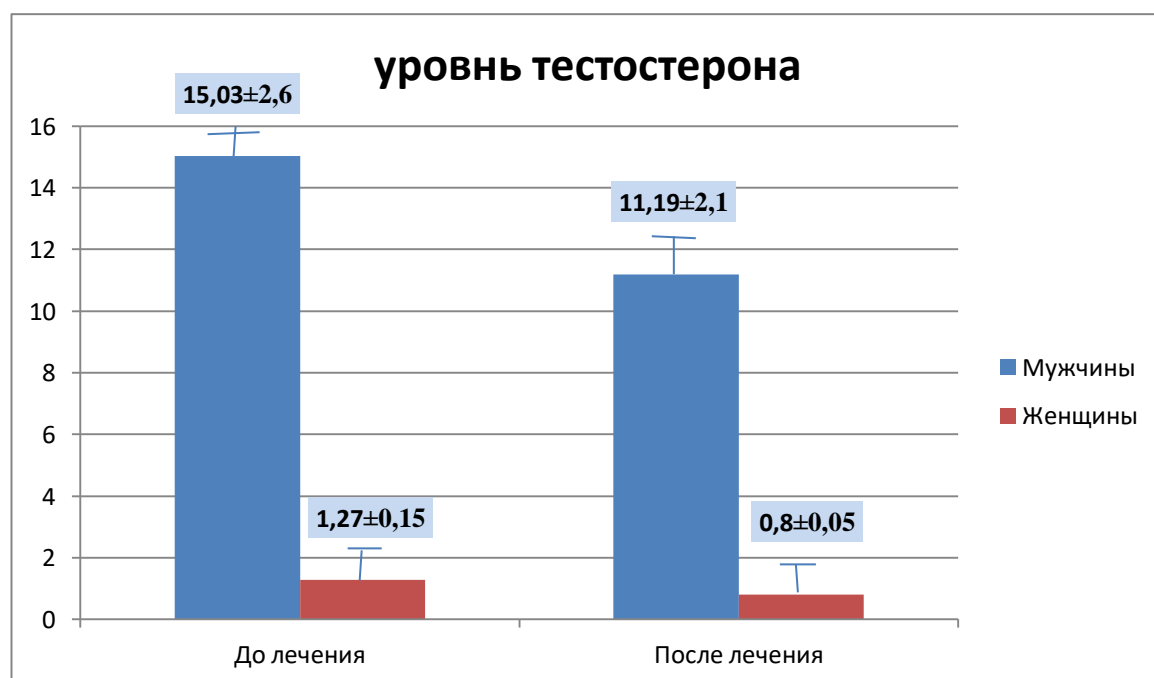


Рисунок 6 - Сравнение уровней тестостерона до и после лечения в общей группе обследованных

На рисунке 7 представлен уровень ТТГ до и после лечения, где наблюдается снижение уровня ТТГ после лечения у мужчин на  $2,44 \pm 1,59$  мкЕд/мл, а у женщин на  $0,94 \pm 0,02$  мкЕд/мл.

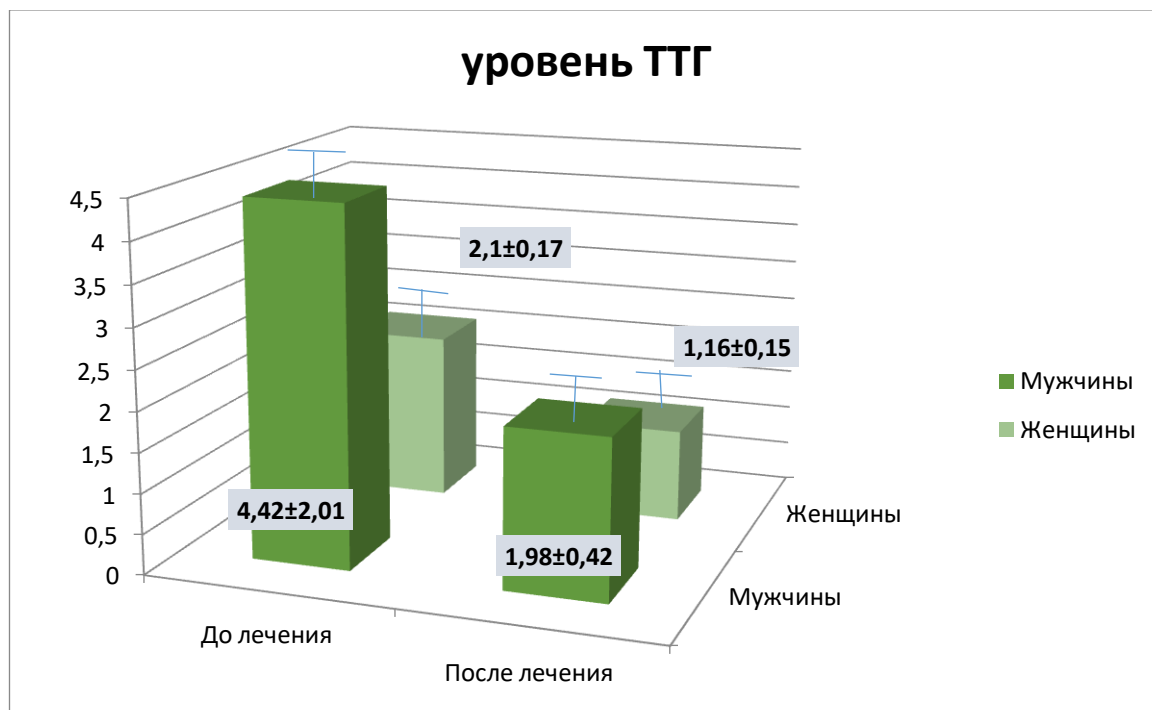


Рисунок 7 - Сравнение уровней ТТГ до и после лечения в общей группе обследованных

После лечения уровень пролактина значительно снизился - до нормальных значений: у мужчин - в среднем до  $331,99 \pm 28,84$  мкЕд/мл, а у женщин - в среднем до  $332,55 \pm 16,8$  мкЕд/мл (рис. 8).

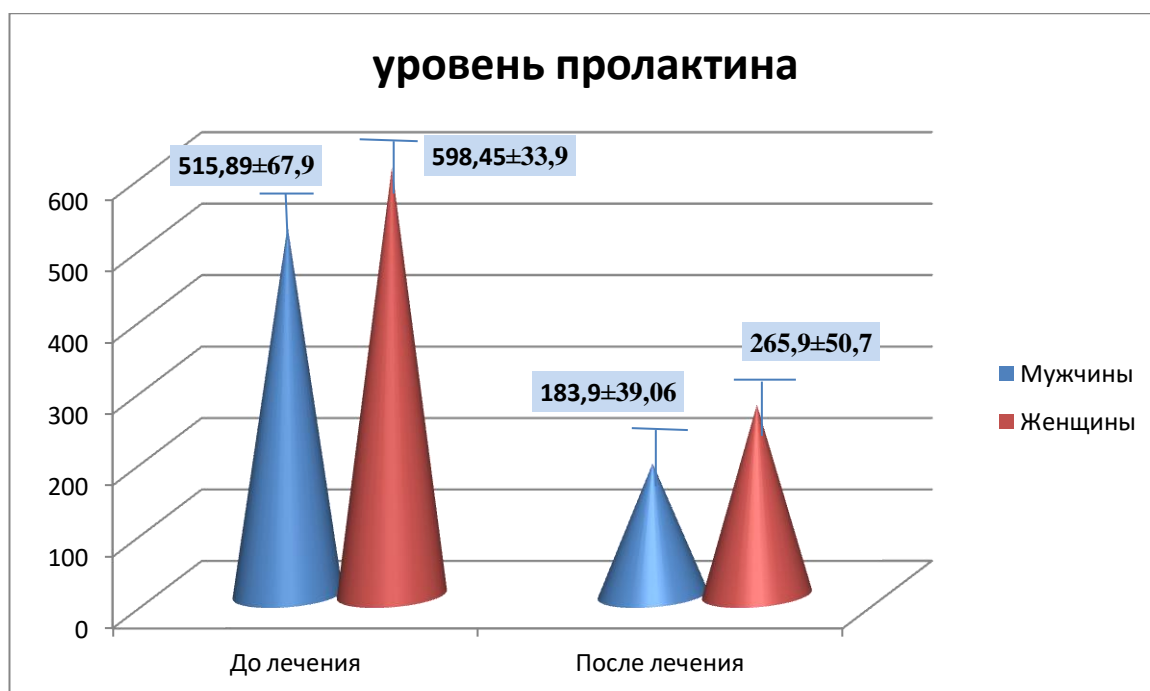


Рисунок 8 - Сравнение уровней пролактина до и после лечения в общей группе обследованных

В таблице 6 и на рисунках 9, 10 и 11 представлены уровни пролактина, тестостерона, св.Т3, св.Т4, ТТГ и АТ к ТПО до и после лечения при аденоме гипофиза.

### 3.4. Сравнение уровней пролактина, тестостерона, св.Т3, св.Т4, ТТГ и АТ к ТПО до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза

Таблица 6

Сравнение уровней пролактина, тестостерона, св.Т3, св.Т4, ТТГ и АТ к ТПО до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза

показатель	пол	св.Т3	св.Т4	ТТГ	тестостерона	пролактина	АТ к ТПО
До лечения	Муж.	4,43±0,38	16,10±2,04	3,06±0,86	10,14±1,83	722,49±37,54	28,71±15,9
	Жен.	4,25±0,53	15,21±0,53	1,95±0,16	1,2±0,29	768,11±74,32	53,66±21,3
После лечения	Муж.	4,43±0,38	16,1±2,04	3,06±0,86	8,36±2,77	211,8±64,52	28,71±15,3
	Жен.	3,36±0,35	13,41±1,65	1,07±0,22	0,65±0,23	227,34±26,39	Не исслед.

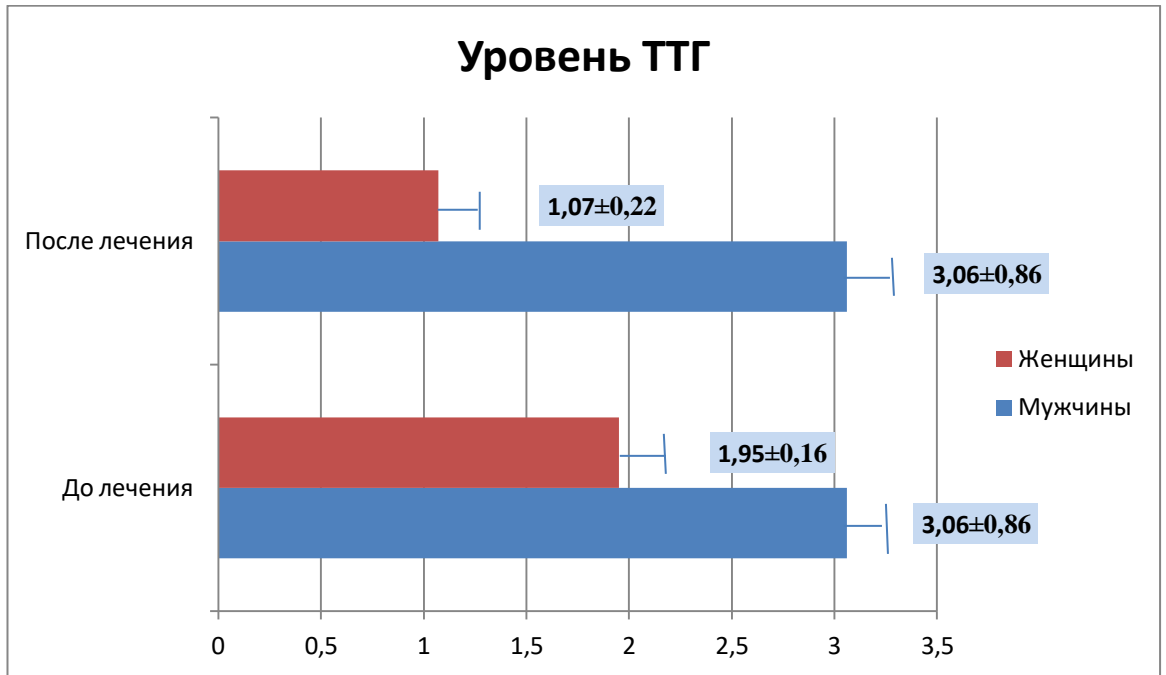


Рисунок 9 - Сравнение уровней ТТГ до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза

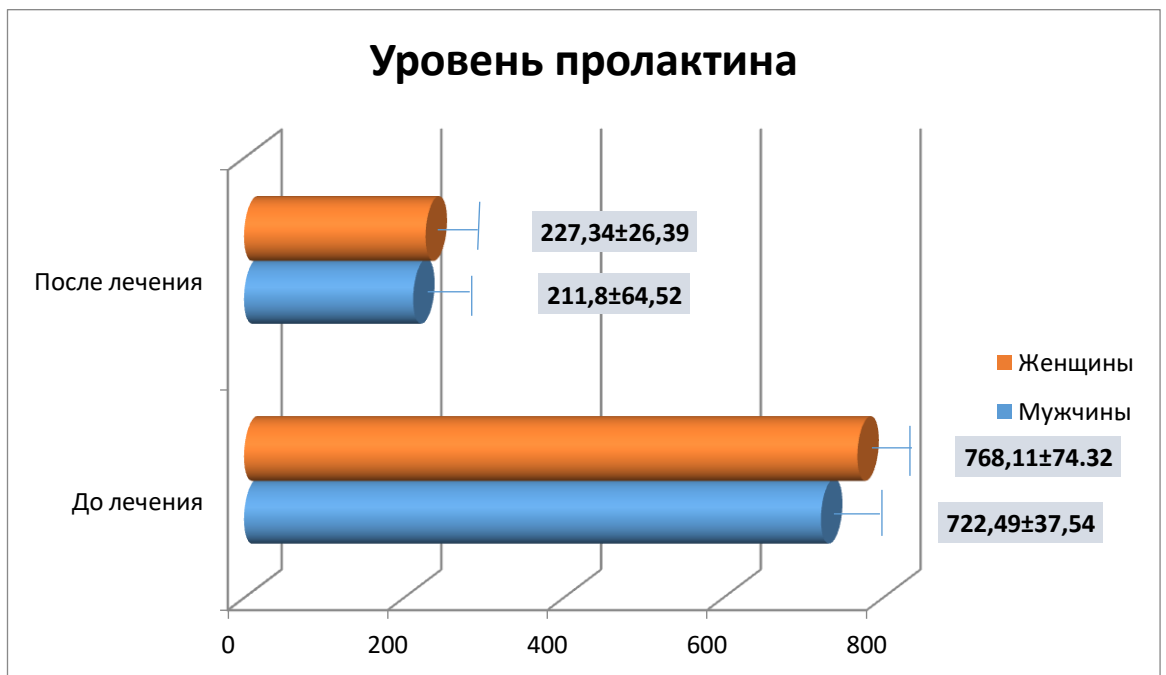


Рисунок 10 - Сравнение уровней пролактина до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза



Рисунок 11 - Сравнение уровней тестостерона до и после лечения у лиц с аденомой гипофиза

Показатели уровней пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4, и АТ к ТПО до и после лечение при неоднородной структуре гипофиза представлена в таблице 7 и на рисунках 12, 13 и 14.

### 3.5 Распределение пациентов по уровням пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4, и АТ к ТПО до и после лечение при неоднородной структуре гипофиза

Таблица 7

Распределение пациентов по уровням пролактина, тестостерона, ТТГ, св.Т3, св.Т4, и АТ к ТПО до и после лечение при неоднородной структуре гипофиза

Показатель	пол	Пролактин	Тестостерон	ТТГ	Св.Т3	Св. Т4	АТ к ТПО
неоднородная до лечения	м	430,63±31,5	14,91±3,36	2,18±0,3	4,7±0,35	13,13±1,23	9,86±1,3
	ж	598,9±46,78	1,08±0,2	2,38±0,15	4,59±0,14	15,74±0,52	103,12±74,85
неоднородная после лечения	м	180,58±51,72	14,55±6,6	2,00±0,57	3,85±0,31	10,91±4,27	Не иссл.
	ж	334,85±105,87	0,64±0,39	1,76±1,27	4,8±0,68	15,89±2,14	Не иссл.

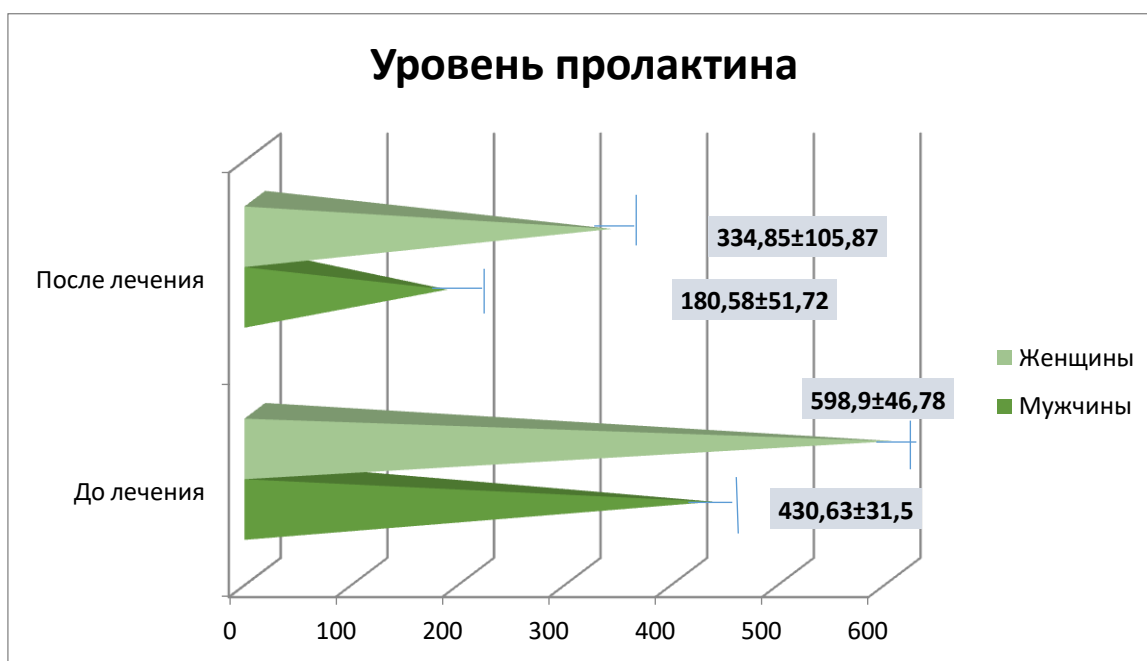


Рисунок 12 - Сравнение уровней пролактина до и после лечения у лиц с неоднородной структурой гипофиза



Рисунок 13 - Сравнение уровней тестостерона до и после лечения у лиц с неоднородной структурой гипофиза

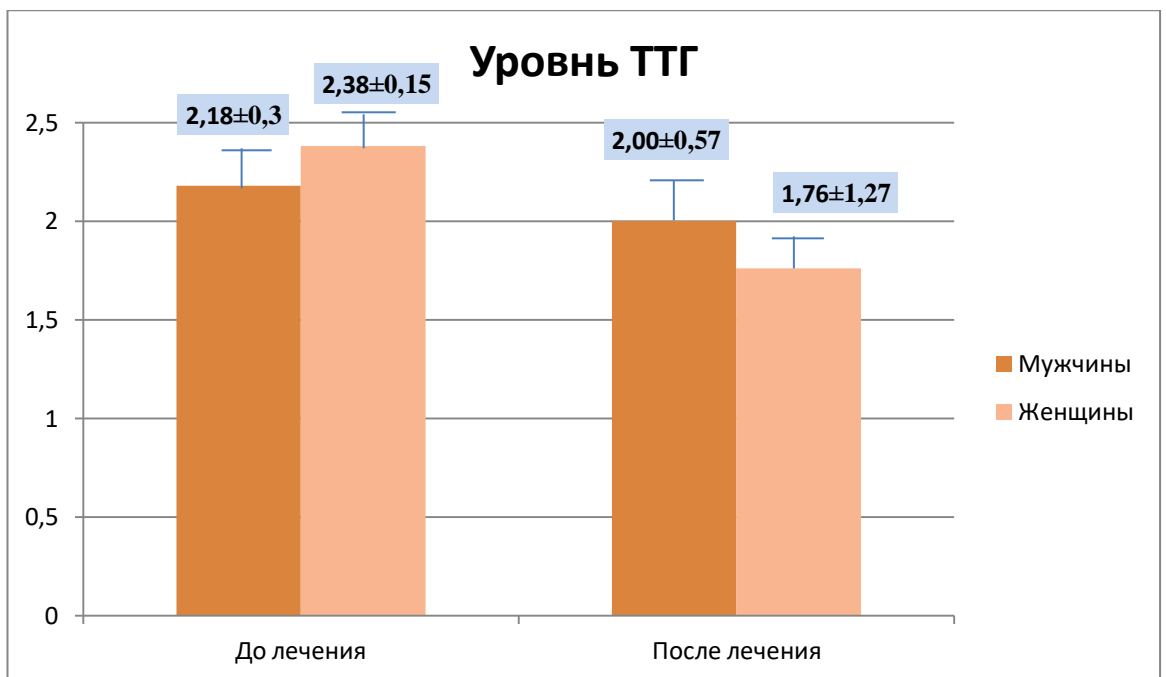


Рисунок 14 - Сравнение уровней ТТГ до и после лечения у лиц с неоднородной структурой гипофиза

Среди 62 пациентов (М – 12, Ж – 50) проводилось наблюдение за размерами аденомы в динамике лечения. По результате МРТ при повторном исследовании после лечения было выявлено явное уменьшение размеров аде-

номы у 9 пациентов (М – 2, Ж – 7). Площадь аденомы (табл. 8; рис. 15, 16) до лечения составляла в среднем у мужчин  $13,96 \pm 2,12 \text{ мм}^2$ , а у женщин –  $17,83 \pm 4,45 \text{ мм}^2$ , а после лечения она составляла у мужчин  $12,0 \pm 0 \text{ мм}^2$ , а у женщин  $16,88 \pm 1,25 \text{ мм}^2$ .

### 3.6. Распределение пациентов по площади аденомы (мм<sup>2</sup>) до и после лечения

Таблица 8

Распределение пациентов по площади аденомы (мм<sup>2</sup>) до и после лечения

Показатель		n	M ± m
Площадь аденомы (мм <sup>2</sup> )	Все	62	<b>17,08 ± 3,85</b>
	До лечения (М)	12	<b>13,96 ± 2,12</b>
	До лечения (Ж)	50	<b>17,83 ± 4,45</b>
	После лечения (М)	2	<b>12,0 ± 0</b>
	После лечения (Ж)	7	<b>16,88 ± 1,25</b>

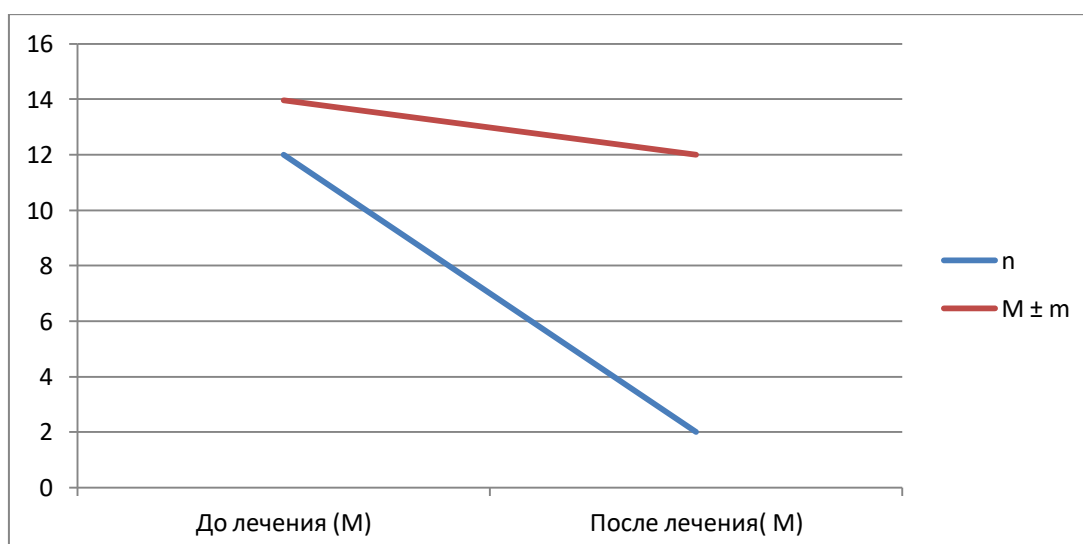




Рисунок 15 - Распределение мужчин по площади аденомы (мм<sup>2</sup>) до и после лечения

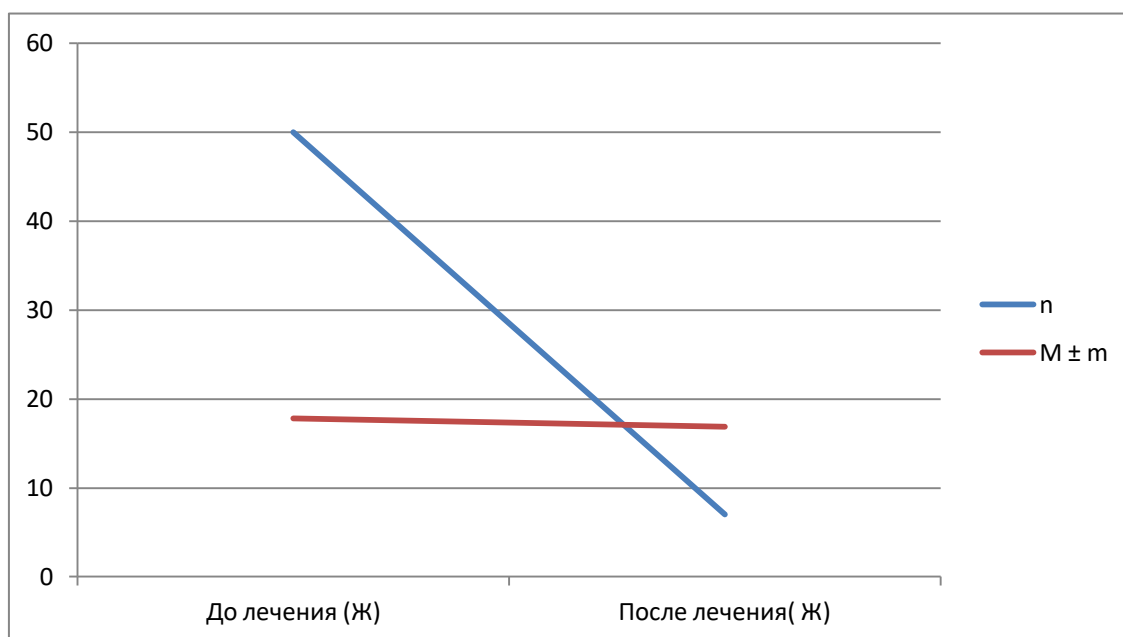


Рисунок 16 - Распределение женщин по площади аденомы (мм<sup>2</sup>) до и после лечения

Следует отметить, что при повторном МРТ-исследовании 28 лиц с микроаденомой гипофиза оказалось, что под влиянием терапии левотироксином и достинексом у 2 из 28 человек аденома вообще исчезла, а у 5 человек она трансформировалась в неоднородную структуру гипофиза. Так как левотироксин и достинекс не относятся к цитостатикам, то следует критически относиться к заключениям специалистов МРТ-диагностики о наличии в гипофизе аденомы – пролактиномы. Не принимают ли эти специалисты за аденому аутоиммунные лимфоцитарные узлы (по аналогии с лимфоцитарными узлами щитовидной железы при тироидите Хасимото), которые могут исчезать при лечении? Аденомам как новообразованиям такая динамика совершенно не свойственна. Это может служить веским аргументом в пользу существования узловой формы аутоиммунного гипофизита и требует дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пролактин, выделяемый не только гипофизом, но и клетками иммунной системы, – доказанный стимулятор аутоиммунитета, способствующий через свои эндокринные и паракринные влияния развитию и/или обострению многих аутоиммунных болезней [44, 45].

АИТ – не исключение. В его развитии через гиперпролактинемию замыкается порочный круг: чем сильнее аутоиммунитет, тем глубже гипотироз, больше тиролиберина/пролактолиберина, выше гиперпролактинемия – и аутоиммунные процессы еще более выражены. Именно поэтому титры антител к ЩЖ у пациентов с АИТ прямо коррелируют со степенью гиперпролактинемии, а при лечении левотироксином снижаются как уровни пролактина, и титры анти tiroидных антител [46].

Наши наблюдения показали, что у некоторых лиц с аутоиммунным тиреоидитом верифицированные МРТ микроаденомы гипофиза под влияние лечения левотироксином и агонистами дофамина подвергаются обратному развитию вплоть до полного исчезновения. Это позволяет предполагать, что так называемые «микроаденомы» гипофиза в ряде случаев настоящими аденомами (опухольями) не являются, а представляют собой аутоиммунные лимфоцитарные комплексы (как и аутоиммунные узлы щитовидной железы при тиреоидите Хасимото), которые могут исчезать при адекватной патогенетической терапии. Это подтверждает мнение о существовании аутоиммунного гипопизита, спровоцированного аутоиммунным тиреоидитом Хасимото.

При адекватном лечении репродуктивный прогноз благоприятен, прервав порочный круг патогенетических взаимодействий гиперпролактинемии и АИТ – с помощью тироксинотерапии, врач останавливает важный механизм прогрессирования АИТ.

Женщины – носительницы анти tiroидных аутоантител, особенно АТ-ТПО, не имеющие изменения функции ЩЖ, находятся в группе риска развития гипотироза в случае наступления беременности. Поэтому у таких жен-

щин необходимо контролировать состояние и функцию ЩЖ как на ранних сроках беременности, так и после родов. 25–30% женщин с послеродовым тиреоидитом в дальнейшем развивают хронический АИТ с переходом в стойкий гипотироз. Вероятность рецидива послеродового тиреоидита после следующей беременности составляет около 70%.

У всех лиц репродуктивного возраста, страдающих АИТ Хасимото, необходимо периодически определять уровень пролактина, а при обнаружении гиперпролактинемии считать их группой риска по аденоме гипофиза – пролактиноме, и проводить им МРТ гипофиза с контрастированием.

Все пациенты с гипотирозом и гиперпролактинемией нуждаются в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина. Профилактика гиперпролактинемии и, в частности, бесплодия должна начинаться с ранней диагностики АИТ и его исхода – гипотироза.

Так как гиперпролактинемия и развивающаяся при этом мастопатия весьма часто сопутствуют АИТ, то всех женщин с мастопатией следует считать группой риска по АИТ. Поэтому у всех женщин с предменструальным синдромом и мастопатией необходимо исследовать функциональное состояние ЩЖ и гипофиза.

## ВЫВОДЫ

1. При нераспознанном АИТ и поздно диагностированном гипотирозе может развиваться не только гиперплазия лактотрофов гипофиза, но и аденома гипофиза – пролактинома, которую можно обнаружить даже у малолетних детей, в частности, при врожденном гипотирозе.
2. В диагностике пролактиномы гипофиза с помощью контрастной МРТ не стоит дожидаться гиперпролактинемии 1000 мкЕД/мл и выше, а следует ориентироваться на клинические проявления гиперпролактинемии, особенно на мастодинию, нарушения менструального цикла и на бесплодие как у мужчин, так и у женщин.
3. Лиц с картиной неоднородной структуры гипофиза на МРТ следует рассматривать как группу риска по развитию пролактиномы и обследовать не только на пролактиному, но и на антигипофизарные аутоантитела, ибо в подобных случаях возможно развитие аутоиммунного лимфоцитарного гипопизита.
4. Все пациенты с гипотирозом и гиперпролактинемией нуждаются в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина.
5. Динамические исследования больных с гиперпролактинемией с помощью МРТ показали, что в редких случаях так называемые «микроаденомы» гипофиза могут подвергаться обратному развитию вплоть до исчезновения. По-видимому, в таких случаях речь идет не об аденомах гипофиза, а о его аутоиммунных узлах, которые, как и аутоиммунные узлы щитовидной железы при тиреоидите Хасимото, могут исчезать при адекватной патогенетической терапии левотироксином и агонистами дофамина.
6. Профилактика гиперпролактинемии и аутоиммунного гипопизита должна начинаться с ранней диагностики и лечения АИТ и его исхода – гипотироза.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н.А. Абрамова, Г.А. Мельниченко Эндокринология. Национальное руководство для Российской ассоциацией эндокринологов и ассоциацией медицинских обществ по качеству. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко- МГЭОТАР-Медиа, 2017 - 76 с.
2. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Йод и интеллектуальный потенциал России // Медицина XXI век. 2005. № 1 (1). С. 14–21.
3. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода) // Биосфера. 2012. Т. 4. № 3. С. 313–342.
4. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Смирнов В. В. и др. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006. Сер. 11, вып. 2. С. 3–25.
5. Дорофейкова М.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото. //Вестник Санкт-Петербургского университета. 2012. Сер. 11, вып. 3. С. 3–17.
6. Строев Ю.И., Карповская Е.Б. Два случая микроаденомы гипофиза у девушек-подростков с нервной анорексией // Новые Санкт-Петербургские врачебные новости, 1998, № 1, с. 59-61.
7. Лобанов Игорь Анатольевич, Лавренюк Александр Николаевич, Никитин Денис. Магнитно-Резонансная диагностика аденома гипофиза 2011.
8. Ю. Г. Надь, Особенности течения и клинических проявлений опухолей и инциденталом гипофиза, сопровождающихся гипо - или гиперпролактинемией// - Ю.Г. Надь, 2008, С 734-738.
9. Pilli, T., Cardinale, S., Dalmiglio, C., Secchi, C., Fralassi, N., Cevenini, G., Castagna, M. G. Autoimmune thyroid diseases are more common in patients with prolactinomas: a retrospective case–control study in an Italian cohort. *Journal of endocrinological investigation*. 2018; 1: 1-6.

10. Акинчев, А.А. Аутоиммунный тиреоидит: Автореф. дисс. . канд. мед. наук. Л., 1996. — С. 33-120.
11. Al-Hakeim H.K. et al. Correlation of hepcidin level with insulin resistance and endocrine glands function in major thalassemia // *Adv. Clin. Exptl Med.* 2015. 24(1): 69–78.
12. Дедов, И.И. Эндокринология / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев М.: Медицина, 2000. - 638 с.
13. Artini P. G., Uccelli A., Papini F. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – V. 29 (1). – Pp. 36–41.
14. Twig G., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and re-current pregnancy loss in thyroid autoimmunity // *Journal of Autoimmunity.* – 2012. – V. 38 (2–3). – Pp. 275–281.
15. Максимова А. В., Пинигина Ю. И., Строев Ю. И., Чжао Вэньлун, Чурилов Л. П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2011 – № 2 (24). – С.122–130.
16. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии / *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики.* Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 339–351.
17. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тироидитом и клинически бессимптомной макродежной гипопиза (пролактиномой) // *Клиническая патофизиология.* – 2016. – № 22(1). – С. 72–79.
18. Ю.И. Строева и Л.П. Чурилова. Системная патология соединительной ткани. .Руководство для врачей и студентов. – СПб.: СПб-ЭЛБИ, 2014.- 605 с.

19. Hoskins, R. G. ' Biochemical actions of thyroid hormones'. *Physiol*,1949; 42, 605-673.
20. Walker SE, Reddy GH, Miller D, et al; The formation of biogenic amines by fermentation organisms.1995.
21. Anaya J.-M., Shoenfeld Y., 2005; Chuang E., Molitch M.E., 2007; Шабанова С.Ш. , Алекберова З.С., 2010
22. Anaya J-M, Shoenfeld Y. Multiple autoimmune disease in a patient with hyperprolactinemia, Mosaic of Autoimmunity: The Novel Factors of Auto-immune Diseases.2005.
23. Chuang E., Molitch M.E. Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed*. 2007;78 Suppl 1:255-61.
24. Калашникова А. В., Муджикова О. М., Нода М. и др. Роль аутокидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. Сер. 11, вып. 4. С. 5–16.
25. Ben-Jonathan N. et al, 2008; Freeman M.E. et al, 2000; Grattan D.R., Kokay I.C., 2008
26. Hedi Orbacha, Yehuda Shoenfeld. Действие пролактина на клетки иммунной системы (2007).
27. Уразова О. И., Кравец Е. Б., Новицкий В. В. и др. Особенности окислительного метаболизма лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 6. С. 35–38.
28. Строев Ю. И., Каминова О. М., Сердюк И. Ю. и др. Иммуноэндокринные взаимодействия при острых и хронических заболеваниях как проявление типового конфликта системной и местной регуляции // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 3, ч. 2 (59). С. 230–232.
29. Means J.H. et al. The coexistence of mixedema and pernicious anemia. *New.Engl. J*. 1931. 204: 243.

30. Карась А. С., Обрезан А. Г. Влияние гормонов щитовидной железы на сердце: молекулярные, клеточные, тканевые и органные аспекты (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. 2009. Сер. 11, вып. 4. С. 28–35.
31. Кучинская Э. А., Шаврова Е. Н., Воронцова Т. В. Использование тимогена в комплексе с L-тироксидом для лечения детей больных аутоиммунным тиреоидитом Хашимото // Здоровоохранение Белоруссии. 2000. № 2. С. 5–10.
32. Джикаев Г. Д. Морфологические критерии активности аутоиммунного тиреоидита // Вестник молодого учёного. 2012. № 1. С. 21–23.
33. Лукьянчиков В. С. Аутоиммунный тиреоидит. Связь с тиреоидными и неэндокринными метаплазиями // РМЖ. 2013. № 12. С. 657–659.
34. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Кожные стрии: новые представления о патогенезе и диагностической значимости старого симптома // Медицина XXI век. 2008. № 2 (11). С. 50–55.
35. Захарова С. М., Савельева Л. В., Фадеева М. И. Ожирение и гипотиреоз // ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрав РФ, Москва. 2013.
36. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Сто лет единственной научной статьи Хакару Хасимото, обессмертившей своего автора // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012. № 2 (28). С. 167–170.
37. Мануйлова Ю. А., Фадеев В. В. Гипотиреоз: типичные ошибки в практике врача-интерниста // Терапия. 2015. № 4 (4). С. 63–70.
38. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Щитовидная железа и климат (клинико-патофизиологические размышления) // Медицина XXI век. 2007. № 8 (9). С. 72–78.
39. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит и желчнокаменная болезнь (к 100-летию открытия болезни Хасимото) / Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения // Труды 7-й Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием. СПб. 2012. Т.7, в 2-х частях. С. 493–500.



40. Некрасова Т. А., Стронгин Л. Г., Леденцова О. В. Гематологические нарушения при субклиническом гипотирозе и их динамика в процессе заместительной терапии // Клиническая медицина. 2013. № 9. С. 29-33.
41. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. Книга 1-я (Учебник для студентов медицинских ВУЗов).
42. Соболевская П. А., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Синдром гипокальциемии во врачебной практике // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2015. Т. 10, часть 2. С. 624–633.
43. Цыбиков Н. Н., Зуева А. А., Жигжитова Е. Б. и др. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях // Медицинская иммунология. 2010. Т. 12, № 1-2. С. 147–150.
44. Bernard V., Young J., Chanson P. Binart N. New insights in prolactin: patho-logical implications. Nat. Rev. Endocrinol. 2015; 11 (5): 265–75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36.
45. Шабанова С. Ш., Алекберова З. С. Нейроэндокринология и аутоиммунитет — современные перспективы. Научн.-практ. ревматол. 2010; 1: 24–31.
46. Churilov L.P., Stroeв Yu.I., Serdyuk I.Yu., Kaminova-Mudzhikova O.M., Belyaeva I.V., Gvozdetsky A.N., Nitsa N.A., Mikhailova L.R. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. Pathophysiology, 2013; 21: 135–145. doi: 10.1016/j.pathophys.2013.11.002.
47. Bowers C. Y., Friesen H. G., Hwang P., Guyda H. J., Folkers K. Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidylprolinamide. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1971; 45: 1033.
48. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю. О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный X-синдром // Бюллетень научно-иссл. института кардиологии им. В.А. Алмазова. 2004. Том II, №1. С. 229.

- 49.** Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков.- СПб.: ЭЛ-БИ, 2004.
- 50.** Валдина Е.А. Особенности диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы у детей и подростков, 2001.
- 51.** Mariotti, S. The role of iodine in autoimmune thyroid disease in humans / In: The thyroid and iodine / S. Mariotti, A. Loviselli, A. Cambosu et al. // Stuttgart, New York, 1996. P. 155-168.
- 52.** В.В. Фадеев, Г.А. Мельниченко, Г.А. Герасимов // Проблемы эндокринологии. 2001. - Т. 47, №4. -С. 7-19.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Али Нурин**, Каледина Е.А. Анализ магнитно-резонансной картины гипофиза при тироидите Хасимото с гиперпролактинемией // XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» 22 апреля 2017 года. – СПбГУ, 2017. – С. 33-34.
2. **Али Н.**, Каледина Е.А., Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Тироидит Хасимото, гиперпролактинемия и аутоиммунное бесплодие // Здоровье-основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12. – №. 2. – С. 559-565.
3. **Али Нурин**, **Каледина Е.А.** Динамика клинико-лабораторных показателей у больных тироидитом Хасимото с гиперпролактинемией при лечении левотироксином и агонистами дофамина // XXI Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» 22 апреля 2018 года. – СПбГУ. – 2018. – С. 24-25.
4. **Али Н.**, Каледина Е.А., Аутоиммунный тироидит Хасимото и репродуктивность // XXII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» 20 апреля 2019. – СПбГУ. – 2019. – С. 158-159.
5. Churilov L., Stroeв Y., **Ali N.**, Kaledina E., Utekhin V., Donchenko E. Hyperprolactinemia in pathogenesis of autoimmune infertility // Abstracts. 11th International congress autoimmunity, 14-16 may 2018, Lisbon, Portugal.
6. Stroeв Yu.I., Churilov L.P., Utekhin V.I., **Ali N.**, Kaledina E.A. Autoimmune thyroiditis in pathogenesis of hyperprolactinemia // 5th Enea workshop hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. September 7–9, 2017, Saint-Petersburg, Russia- P. 69.

Чурилов Л. П., Строев Ю. И., Али Н., Каледина Е. А., Петяева А. В., Гиперпролактинемия и аутоиммунитет // Клиническая патофизиология. 2018. – Т. 24. - №. 3. – С. 27-39.



Санкт-Петербургский государственный университет  
Медицинский факультет, кафедра патологии

## Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивность

*Е.А. Каледина, студ., Н. Али, студ.*

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.)  
о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований,  
проводимых под руководством ведущих учёных.*







ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**ДИПЛОМ  
III степени**

**НАГРАЖДАЕТСЯ**

*Нурини Алим, Камедина С.А.*

**За лучший устный доклад медико-биологической тематики  
на XX Международной медико-биологической  
конференции молодых исследователей  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»**

Н.П. Веселкин  
академик РАН, д.м.н.,  
профессор,  
заведующий кафедрой  
физиологии СПбГУ

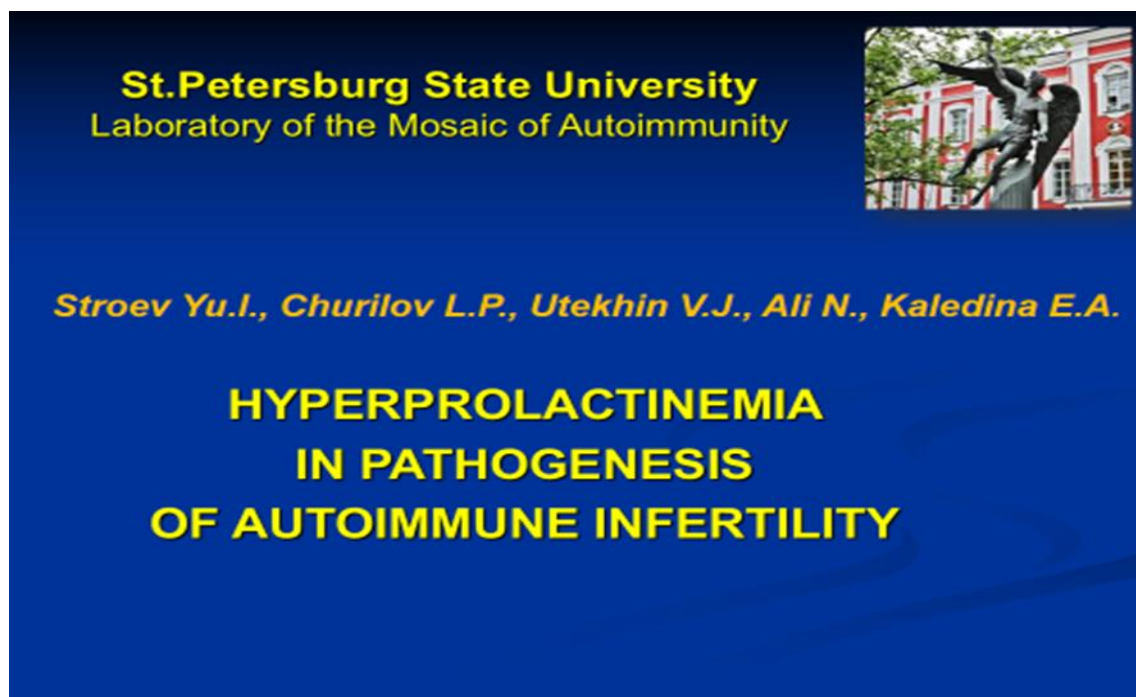
П.К. Яблонский  
д.м.н., профессор,  
декан медицинского  
факультета СПбГУ,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
СПбГУ

Ю.В. Наточин  
академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии СПбГУ

СПбГУ • 22 апреля 2017



Презентация доклада Нурин Али и Е.А. Калединой на XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье», 22 апреля 2017 года.



Презентация доклада.

11th International congress autoimmunity, 14-16 may 2018, Lisbon, Portugal.





**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**  
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ, КАФЕДРА ПАТОЛОГИИ

**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ И АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА**

АЛИ Н., СТУД., КАЛЕДИНА Е.А., СТУД.

Гипотироз практически всегда сопровождается гиперпролактинемией (ГПРЛ), что наблюдается и при тиреоидите Хасимото (ТХ) – самой частой причине гипотироза. Вторичная ГПРЛ может приводить к развитию пролактиномы гипофиза. Рост её частоты связан с внедрением в диагностику магнитно-резонансной томографии с контрастированием (МРТК). ГПРЛ занимает особое место в клинике ТХ, так как с ней тесно связаны проблемы нарушения репродуктивности как у женщин, так и у мужчин.

**Цель и задачи**

- Провести анализ МРТ гипофиза у пациентов с тиреоидитом Хасимото (ТХ) и гиперпролактинемией (ГПРЛ);
- Проанализировать уровни пролактина, ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ к ТПО до и после лечения.
- Оценить характер жалоб больных аутоиммунным тиреоидитом до и после лечения.

**Материалы и методы**

Была проведена МРТ 161 пациенту с гиперпролактинемией (Ж – 126, М – 35) в возрасте от 7 до 77 лет (ср. возр. – 34,5±1,1 г.), возникшей на фоне нелеченного левотироксином тиреоидита Хасимото с гипотирозом. Поводом для МРТК явились жалобы, типичные для ГПРЛ.

До начала лечения и через 3–4 месяца у пациентов были повторно исследованы уровни пролактина, ТТГ, св.Т3, св. Т4 и АТ к ТПО, которые показали эффективность проведенной терапии.

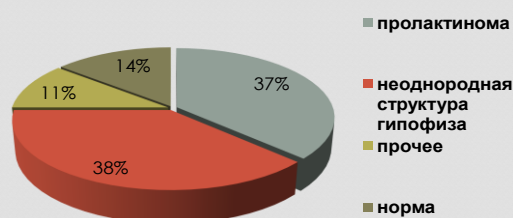
**Результаты и выводы**

До лечения больные предъявляли следующие жалобы: у 30% женщин наблюдалась мастодиния, у 25% – нарушения менструального цикла (до аменореи), у 40% мужчин – снижение либидо и эректильная дисфункция. После лечения жалобы на мастодинию сохранились у 10% больных, у всех восстановился менструальный цикл, у 13% мужчин остались жалобы на эректильную дисфункцию и снижение либидо;

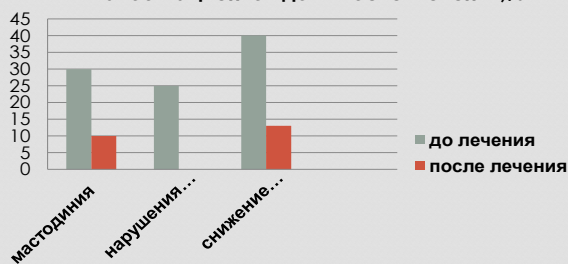
На МРТ пролактинома гипофиза обнаружена у 60 из 161 обследованных (37,2%). Неоднородная структура гипофиза была выявлена в 37,8%, более редкая патология («пустое» турецкое седло, киста кармана Ратке и др.) – в 11% случаев. Нормальная МРТ-картина гипофиза была лишь у 14% лиц с ТХ и ГПРЛ;

ГПРЛ до лечения была 632±39,1 мкЕД/мл, после него уровень ПРЛ снизился до 238±42,06 мкЕД/мл (p<0,005). Уровень ТТГ до лечения был в среднем 2,75±1,23 мкЕД/мл, а после умеренно снизился до 2,5±1,35 мЕД/мл (p>0,1).

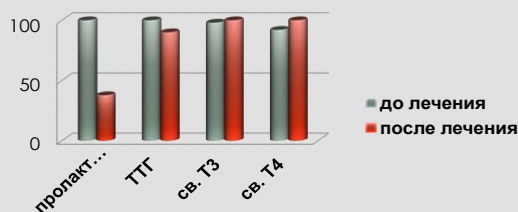
Распределение пациентов по данным МРТ-картины гипофиза, %



Частота встречаемости различных жалоб пациентов до и после лечения, %



Динамика показателей до и после лечения, %



Свободные Т3 и Т4 до лечения составляли 4,27±0,38 и 16,35±1,60 нМ/л, а после лечения умеренно возросли до 4,34±0,26 и 17,6±0,7 нМ/л (p>0,1; p>0,1). Уровень АТ к ТПО до и после терапии (36,8±21,1 и 47,0±21 МЕ/мл) существенно не изменился (p>0,1).

Работа выполнена в рамках гранта правительства РФ (договор 14.W03.31.0009, шифр темы – 15.34.3.2017)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

ТОМ XX

Санкт-Петербург  
2017

приводящая к ИМ с подъемом сегмента ST, выявлена преимущественно в обеих группах в ПМЖВ и ПКА. Ствол ЛКА окклюзирован в 4 случаях ИМ без подъема сегмента — 11,8 %, в то время как в 1 группе больных случаев окклюзии ствола не установлено.

Анализируя КАГ больных в зависимости от возраста и пола, отмечено частое поражение более 2х сосудов в 1а группе старше 55 лет, в 1б и 2а группах — в категориях более 45 лет, во 2б группе — старше 65 лет. Во всех группах поражение ЛКА чаще наблюдалось у больных старше 45 лет. Окклюзии сосудов определялись в более раннем возрасте — в категории 35–44 года — в 1 группе больных мужского пола.

Выводы:

1. Установлено более частое поражение ствола ЛКА и ПКА у женщин с ИМ с подъемом сегмента ST, чем у мужчин (22,2 % и 88,9 % против 9 % и 62,1 %).
2. Окклюзирующие изменения ПМЖВ и ПКА достоверно чаще наблюдались у пациентов мужского пола (41,2 % и 41,5 % в 1а гр.; 5,3 % и 17,4 % в 1б гр.).
3. Поражение ЛКА чаще наблюдалось у больных старше 45 лет.

*Выражаем благодарность руководителю к.м.н. Жусунбековой Л. И.*

#### **АНАЛИЗ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ КАРТИНЫ ГИПОФИЗА ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

*Али Нури, студ., Е. А. Каледина, студ.*

*Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра патологии.  
Санкт-Петербург, Россия*

При гипотирозе в результате тиреоидита Хасимото (ТХ) возникает гиперпролактинемия (ГПРЛ). Неконтролируемая ГПРЛ может вызвать аденому гипофиза — пролактиному. У 20 % умерших в гипофизе находят бессимптомные опухоли (инциденталомы). Внедрение МРТ выявило, что 10–15 % лиц без эндокринных симптомов имеют аденомы гипофиза, у 10 % их подозревают, а у 10 % находят неоднородную его структуру (Мельниченко Г. А., 2017). За норму ПРЛ в Санкт-Петербурге принимают  $326,79 \pm 0,69$  мкЕД/мл (Надь Ю. Г., 2008).

Проведен анализ контрастных МРТ гипофиза у 100 лиц (Ж. — 79, М. — 21) в возрасте от 6 до 70 лет (ср. возраст —  $31,1 \pm 1,6$  года) с ТХ и с гипотирозом, не леченных левотироксином. Поводом к МРТ гипофиза были повышенные уровни ПРЛ с соответствующей симптоматикой: у женщин — андрогенизм, гирсутизм, алопеция, нарушения мен-



струального цикла, ранняя менопауза, мастодиния, фиброаденоматоз молочных желез, галакторея, бесплодие и др.; у мужчин — в основном, снижение либидо и бесплодие, симптомы церебральной гипертензии, головные боли, расстройства зрения.

Пролактинома выявлена у 42% лиц (Ж. — 33, в том числе — девочка 6 лет, и М. — 9, в том числе — 2 подростка), неоднородная структура гипофиза — у 33% (Ж. — 1, М. — 2), «пустое» турецкое седло — у 4% (Ж. — 2, М. — 2), киста кармана Ратке — у 2% (оба — М.). Нормальная МРТ-картина гипофиза выявлена только у 19% лиц (Ж. — 11, М. — 8). Сопоставление данных МРТ гипофиза с уровнем ПРЛ крови показало, что при пролактиноме он составил в среднем  $848,96 \pm 24,5$  мкЕД/мл, а при неоднородной структуре гипофиза —  $626,7 \pm 58,0$  мкЕД/мл (разница с предыдущей группой достоверна,  $p < 0,01$ ). При нормальной структуре гипофиза уровень ПРЛ также имел тенденцию к росту —  $556,4 \pm 69,6$  мкЕД/мл (разница с предыдущей группой недостоверна,  $p > 0,1$ ). При «пустом» турецком седле уровень ПРЛ был от 139, 2 до 711,5 мкЕД/мл.

Следовательно, ГПРЛ у лиц с ТХ с гипотирозом и с нейроэндокринной симптоматикой — серьезный повод к их обследованию с помощью контрастной МРТ гипофиза. Страдающих ТХ с исходом в гипотироз с неоднородной и даже с нормальной структурой гипофиза при наличии типичной нейроэндокринной симптоматики следует считать группой риска по развитию пролактиномы и назначать им постоянную терапию левотироксином, а при ГПРЛ — и агонистами дофамина.

#### **О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ**

*А. А. Аллабердыев, студ., Е. Ахмедова, студ., М. Гутлыева, студ.*

*Государственный медицинский университет. Ашхабад, Туркменистан*

Достижение высоких результатов в спорте, безусловно, связано со способностью спортсмена преодолеть эмоциональный взрыв на старте. Следовательно, не только уровень физической и профессиональной подготовки, но и состояние нервной системы являются компонентами победы [1].

Целью исследования являлось определение степени сенсibilизации лейкоцитов крови (ССЛК) спортсменов-борцов в возрасте от 20 — до 27 лет к растворимому тканевому антигену нервных стволов (РТАГН) и мозговой (РТАМ) ткани.

## 100-летие Революции в России

ном бассейне у мужчин среднего возраста необходим комплексный динамический контроль состояния всех артериальных бассейнов, включая оценку толщины КИМ и глобальной сократимости миокарда на высоте нагрузочного теста, а также биохимических показателей, изменение которых может служить мишенью для терапевтического воздействия.

Ключевые слова: инсульт, транзиторные ишемические атаки, дуплексное сканирование, стресс-эхокардиография, атеросклероз.

Key words: stroke, transient ischemic attacks, duplex scanning, stress echocardiography, atherosclerosis.

УДК 616.441-002: 577.175.328+612.663.5

*Н. Али, Е.А. Каледина, Ю.И. Строев,  
В.И. Утехин, Л.П. Чурилов*

**ТИРОИДИТ ХАСИМОТО, ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ  
И АУТОИММУННОЕ БЕСПЛОДИЕ<sup>2</sup>**

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
Россия, [svetlanastroeva@mail.ru](mailto:svetlanastroeva@mail.ru)*

В настоящее время в мире насчитывают около 48,5 млн бесплодных пар, из них почти половина испытывает трудности с рождением первенца. Примерно такая же картина наблюдается и в России (первичное бесплодие у нас составляет около 2%), при этом каждая третья женщина, достигшая возраста 35 лет, рискует быть бездетной. Под бесплодием понимают отсутствие рождений у пары в течение 5 лет без использования контрацепции. В последнее время в мире тревогу вызывает факт, что к этой проблеме стало добавляться психологическое бесплодие, а также устойчивое нежелание иметь детей вообще.

На репродуктивную функцию как мужчин, так и женщин влияет множество заболеваний. Среди них особое место занимают аутоиммунные болезни, по-

<sup>2</sup> N. Ali, H.A. Kaledina, Yu.I. Stroeve, V.J. Utekhin, L.P. Churilov Hashimoto's thyroiditis, hyperprolactinemia and autoimmune infertility.

раженность которыми на планете прогрессивно растет, в частности, аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото, которому особенно подвержены почти 20% женщин, причем преимущественно детородного возраста. Именно патологический аутоиммунитет оказывает парадоксальное влияние на репродуктивность. Это послужило причиной появления нового медицинского термина – «аутоиммунное бесплодие», которое весьма типично для АИТ. Снижение репродуктивности при АИТ обязано комплексу причин. Так, некоторые инфекции, например, хламидийная, провоцируют не только бесплодие, но и аутоиммунитет против разных тканей и органов, в то числе против гонад и щитовидной железы, действуя, возможно, параллельно.

В настоящее время АИТ является главной причиной понижения функции щитовидной железы – гипотироза, а для успешной репродуктивности необходим именно нормальный уровень гормонов щитовидной железы, в частности, – трийодтиронина (Т3). Поэтому по мере развития гипотироза как осложнения АИТ потенциал репродукции еще более снижается, особенно у женщин, так как это имеет прямое отношение к расстройствам овуляции. А главными медицинскими причинами бесплодия в 36% случаев являются проблемы именно с овуляцией.

Замечено, что если причины бесплодия связаны с АИТ и гипотирозом, то современные репродуктивные технологии являются менее эффективными, к тому же доказано что использование эстрогенов может аутоиммунопатии даже обострить [6]. Установлено, что при АИТ Хасимото наблюдается значительное увеличение инфильтрации эндометрия Т-киллерами и уменьшение там числа сдерживающих аутоиммунитет Т-регуляторов. В матке нарушается местный спектр аутокинов, что вызывает уменьшение концентраций интерлейкина-4 и интерлейкина-10, способствующих вынашиванию, но увеличение препятствующего этому  $\gamma$ -интерферона. Доказана перекрестная реактивность некоторых аутоантител против тироглобулина (АТ к ТГ) и тиропероксидазы (АТ к ТПО) с антигенами плаценты (рецепторами гонадотропинов, белками zona pellucida и др.) [2]. Выявляется свойственная аутоиммунным болезням, в том числе и АИТ, выраженная тенденция к дефициту витамина D<sub>3</sub>, что способствует как невынашиванию, так и развитию аутоиммунитета. К тому же гипотироз беременных нарушает дифференцировку и развитие зародыша, что само по себе ведет особенно к ранним выкидышам. [7].

Существует тесная связь между гормонами ЩЖ и половыми гормонами.

Однако важнейшее место в проблеме нарушения репродуктивности при АИТ занимает гиперпролактинемия. Ночной (по преобладающей суточной секреции) гормон пролактин (устар.: лютеотропин) открытый лишь в 1930 году как гормон, регулирующий функционирование молочных желез – один из древнейших филогенетически гормонов, вызывающий в организме человека более 300 (!) биологических эффектов, которые были замечены еще в глубокой древности. Так, галакторея у мужчин упоминается в Талмуде, а Гиппократ отметил: «Если небеременная женщина лактирует, то у нее прекращаются менструации». Но у мужчин и у женщин основной эффект пролактина связан с репродуктивностью, ибо пролактин имеет к нему прямое отношение. Установлено, что кисспептинергические нейроны аркуатного ядра, гиппокампа и других локализаций гипоталамуса принимают участие в формировании либидо, стимулируют выработку в гонадолиберинных нейронах (лишенных прямой чувствительности к пролактину) гипоталамического гонадолиберина, а благодаря этому – гонадотропинов гипофиза у лиц обоего пола, держа под контролем не только овуляцию, но и сперматогенез. При гиперпролактинемии наблюдается маскулинизация женщин и феминизация мужчин, так как при этом подавляется стероидогенез в яичниках и яичках, что приводит к бесплодию. Гиперпролактинемия ответственна за 30 % случаев аменореи и бесплодия у женщин. Именно пролактин ингибирует в ЦНС и за ее пределами продукцию нейропептида кисспептина. Впрочем, кисспептин – альдостеронотропный регулятор и контролирует плацентарный ангиогенез [7].

Все сказанное свидетельствует о том, что пролактин имеет прямое отношение к бесплодию. В начале 70-х гг. XX в. было доказано, что гипоталамической гормон тиролиберин является одновременно не только стимулятором продукции в аденогипофизе тиротропного гормона (ТТГ), но и мощным пролактолиберинном. Этот эффект подавляется тироидными гормонами и дофамином. Однако, к сожалению, этот доказанный эндокринологический факт редко учитывается иммунологами, изучающими причины бесплодия при АИТ. Но при гипотирозе любого происхождения, особенно связанном своим развитием АИТ, даже у детей и подростков нарастает уровень не только ТТГ, но и пролактина. То есть уровень пролактина растет практически всегда по мере развития АИТ и формирования компенсаторного ответа на развивающийся гипотироз [3].

В настоящее время повсеместно нарастает частота депрессивных состояний, что приводит к перманентному приему пролактогенных антидепрессантов, в том числе детьми и подростками. Гормональные контрацептивы, содержащие много эстрогенов, также пролактиногенны. Существенно повышают продукцию

пролактина любые блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, а также блокаторы протонной помпы (омез и его аналоги), что, по нашему опыту, не принимается во внимание некоторыми, далекими от эндокринологии, гастроэнтерологами. Практически не учитываются в этом контексте гастроэнтерологами стимуляторы выброса ацетилхолина (прокинетики – ганатон и его аналоги), тоже вызывающие гиперпролактинемия. Но максимальный пролактиностимулирующий эффект даёт «безобидный» и весьма широко рекламируемый и используемый населением при любых диспепсических расстройствах церукал (метоклопропамид и его аналоги), который применяется даже в диагностике пролактиномы (его пероральный прием в дозе 120 мг может повысить уровень пролактина в 10–15 раз!) [4].

Усиливают продукцию пролактина наркотики, антагонисты дофамина, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, в силу чего при длительных их приемах в психиатрических стационарах у женщин и даже у мужчин нередко наблюдаются случаи гиперпролактинемии (гинекомастия и галакторея). Повышают секрецию пролактина опиаты и кокаин, поэтому не удивительно, что у опиатных наркоманок развивается аменорея. У подростков в происхождении гиперпролактинемии, несомненно, определенная роль принадлежит опиатной наркомании. Мы полагаем, что рост в мире частоты сексуальных дезориентаций, в известной степени может быть обусловлен массово распространенной гиперпролактинемией в результате широкого и бесконтрольного употребления перечисленных выше препаратов. Такая неконтролируемая продукция пролактина приводит к так называемому «гиперпролактинемическому синдрому», который практически всегда наблюдается при доброкачественных аденомах гипофиза – пролактиномах. Размеры этих аденом бывают столь малы, что обычными рентгенологическими рутинными методами они просто не диагностируются. Макроаденомы (более 1 см в диаметре) имеют обычно явную «объемную» симптоматику, связанную с воздействием на зрительную хиазму (расстройства зрения, иногда – только на один глаз), на соседние гипоталамические структуры, на внутричерепное давление. Возможно и бессимптомное течение даже макроаденом [5].

Гормональная активность пролактиномы проявляется у женщин прежде всего мастодинией и мастопатией (боли в молочных железах обычно во второй фазе менструального цикла, их фиброаденоматоз), нарушениями цикла, галактореей и бесплодием. Среди женщин с аменореей частота гиперпролактинемии составляет в разных исследованиях от 11 до 47 %. Женщин с гиперпролактинемией нередко беспокоят гирсутизм, сухость влагалища, снижение либидо, развитие



фригидности, отсутствие оргазма, может возникнуть полное отвращение к сексу. Еще в репродуктивном возрасте могут весьма рано прекращаться менструации, что ошибочно расценивается как «ранний климакс».

Практически всегда наблюдаются нарушения сна, памяти, внимания, работоспособности. Возникают чрезмерная раздражительность, плаксивость, депрессия, панические атаки, неспособность адекватно воспринимать окружающий мир. Весьма часты постоянные головные боли, не поддающиеся обычной терапии.

У мужчин также наблюдается гинекомастия, которая изредка бывает и односторонней. Гиперпролактинемический гипогонадизм у взрослых мужчин проявляется гипоандрогенизмом и также бесплодием, что сопровождается нарастанием массы тела, эректильной дисфункцией, снижением количества и качества спермы, подвижности сперматозоидов, остеопорозом, снижением толерантности к глюкозе вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа [4].

В последние годы широкое внедрение контрастированной магнитно-резонансной томографии (МРТ) сопровождается высокой частотой раннего распознавания пролактином гипофиза.

Нами был обследован 151 пациент, страдавший АИТ с исходом в гипотироз и гиперпролактинемией в возрасте от 6 до 77 лет: мужчин – 32 (возраст –  $30,1 \pm 2,9$  г.), женщин – 119 (возраст –  $33,5 \pm 1,3$  г.). У 31 пациента подросткового возраста (20,5%) было выявлено ожирение с розовыми стриями (болезнь Симпсона-Пейджа). У всех исследованы уровни пролактина, тестостерона, тиреоидных гормонов, ТТГ. Всем была проведена МРТ гипофиза с контрастированием.

До лечения уровень пролактина в общей группе составил в среднем  $583,3 \pm 33,4$  мкЕд/мл (норма –  $326,79 \pm 0,69$ ), уровень ТТГ –  $2,8 \pm 0,1$  мкМЕ/мл (норма –  $0,99 \pm 0,03$ ), тестостерона у мужчин –  $17,4 \pm 2,27$  нМ/л (норма –  $33,67 \pm 2,06$ ), тестостерона у женщин –  $1,48 \pm 0,37$  нМ/л (норма –  $1,28 \pm 0,35$ ). Нормальная МРТ гипофиза была всего у 28 (18,5%) пациентов, аденома (пролактинома) – у 60 (39,7%) пациентов (из них 11 были в возрасте от 6 до 20 лет!), неоднородная структура – у 51 (33,8%), пустое турецкое седло – у 5 (3,3%), киста кармана Ратке – у 4 (2,6%), липома – у 2 (1,3%), микрогипофиз – у 1 (0,7%) пациента. Уровень пролактина при явной пролактиноме составил  $683,7 \pm 34,8$ , при неоднородной структуре гипофиза –  $522,3 \pm 37,6$ , при нормальном гипофизе –  $525,2 \pm 40,8$  мкМЕ/мл. Максимум пролактина (34390 мкМЕ/мл!) имел бесплодный мужчина 29 лет с макроаденомой гипофиза ( $19 \times 21 \times 18$  мм) и уровнем тестостерона всего –  $6,86$  нМ/л (после нейрохирургического удаления аденомы стал

отцом двух детей) [5].

Через 4-6 мес. лечения пациентов адекватными дозами левотироксина в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, бромокриптин, циклодинон) уровень пролактина упал до  $234,15 \pm 59,4$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ), ТТГ – до  $1,21 \pm 0,3$  мкМЕ/мл ( $p < 0,001$ ), тестостерон повысился у мужчин до  $19,27 \pm 3,9$  нМ/л ( $p > 0,1$ ) и снизился у женщин – до  $1,27 \pm 0,33$  нМ/л ( $p > 0,1$ ). В 3 случаях после лечения микроаденома на повторной МРТ уже не обнаруживалась [1].

Таким образом, при нераспознанном АИТ и поздно диагностированном гипотирозе нередко развивается не только гиперплазия лактотрофов гипофиза, но и пролактинома, которую можно обнаружить даже у малолетних детей.

Следовательно, все лица с АИТ и гиперпролактинемией нуждаются в исследовании гипофиза с помощью контрастной МРТ. При этом не следует ожидать повышения уровня пролактина до 1000 мкМЕ/мл и выше, рекомендованного в качестве показателя для обследования с помощью МРТ, а нужно ориентироваться на клинические проявления гиперпролактинемии, особенно на мастодию, нарушения менструального цикла и на бесплодие как у мужчин, так и у женщин. Верхним пределом для пролактина считаются значения 400 мкМЕ/мл (20 нг/мл) у мужчин, и 540 мкМЕ/мл (27 нг/мл) – у женщин, хотя многие лаборатории отдают предпочтение следующим нормам пролактина: 7 нг/мл (140 мкМЕ/мл) у мужчин и 12 нг/мл (240 мкМЕ/мл) – у женщин.

Лиц с картиной неоднородной структуры гипофиза на МРТ следует рассматривать как группу риска по развитию пролактиномы и обследовать не только на пролактиному, но и на антитела к гипофизу, ибо в подобных случаях возможен аутоиммунный лимфоцитарный гипопизит.

У всех женщин с выраженным предменструальным синдромом, мастодинией и мастопатией нужно исследовать уровни тироидных гормонов, ТТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО, АТ к рецепторам ТТГ, пролактин и тестостерон. При выяснении причин бесплодия необходимо исследовать функцию щитовидной железы и уровни пролактина непременно у обоих партнеров.

Все пациенты с гипотирозом и гиперпролактинемией нуждаются в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина. Профилактика гиперпролактинемии и, в частности, бесплодия должна начинаться с ранней диагностики АИТ, его исхода – гипотироза и терапии тироидными гормонами (левотироксином) в сочетании с адекватными дозами витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола).

Литература

1. Али Н., Каледина Е.А. Анализ магнитно-резонансной картины гипофиза при тиреоидите Хасимото с гиперпролактинемией / XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 22 апреля 2017 года. – СПб.: СПбГУ, 2017. – С. 33–34.
2. Балахонов А. Б., Заморина С. А., Раев М. Б., Черешнев В. А., Чурилов Л.П. «Беременитет»: иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека – по канонам мечниковского физиологического воспаления // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 22(3). – С. 38–59.
3. Максимова А. В., Пинигина Ю. И., Строев Ю. И., Чжао Вэньлун, Чурилов Л. П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011 – № 2 (24). – С. 122–130.
4. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 339–351.
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тироидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) // Клиническая патофизиология. – 2016. – № 22(1). – С. 72–79.
6. Artini P. G., Uccelli A., Papini F. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – V. 29 (1). – Pp. 36–41.
7. Twig G., Shina A., Amital H., Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity // Journal of Autoimmunity. – 2012. – V. 38 (2–3). – Pp. 275–281.

*Ключевые слова:* бесплодие, витамин D, гиперпролактинемия, пролактинома, тиреоидит (тиреоидит) Хасимото.

*Key words:* Hashimoto's thyroiditis, hyperprolactinemia, infertility, prolactinoma, vitamin D.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

ТОМ XXI

Санкт-Петербург  
2018

**ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У БОЛЬНЫХ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕВОТИРОКСИНОМ И АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА**

**Али Нурин, студ., Е. А. Каледина, студ.**

*Санкт-Петербургский государственный университет  
Санкт-Петербург, Россия*

Гипотироз практически всегда сопровождается гиперпролактинемией (ГПРЛ), что наблюдается и при тиреоидите Хасимото (ТХ) — самой частой причине гипотироза. Вторичная ГПРЛ может обусловить развитие пролактиномы гипофиза. Рост её частоты связан с внедрением в диагностику магнитно-резонансной томографии с контрастированием (МРТК). ГПРЛ занимает особое место в клинике ТХ, так как с ней тесно связаны проблемы нарушения репродуктивности как у женщин, так и у мужчин.

Нами проведен анализ МРТК гипофиза у 161 пациента с ГПРЛ (Ж — 126, М — 35) в возрасте от 7 до 77 лет (ср. возраст —  $34,5 \pm 1,1$  г.), возникшей на фоне не леченного левотироксином ТХ с гипотирозом. Поводом для МРТК явились жалобы, типичные для ГПРЛ. Так, у 30 % женщин наблюдалась мастодиния, у 25 % — нарушения менструального цикла (до аменореи), а у 40 % мужчин — снижение либидо и эректильная дисфункция.

МРТК обнаружила пролактиному гипофиза из 161 у 60 обследованных (37,2%). Неоднородная структура гипофиза была выявлена в 37,8%, более редкая форма патологии («пустое» турецкое седло, киста кармана Ратке и др.) — в 11 % случаев. Нормальная МРТК-картина гипофиза была лишь у 14 % лиц с ТХ и ГПРЛ.

Всем пациентам проводилось лечение левотироксином в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, циклодинон). Через 3–4 месяца у пациентов были повторно исследованы уровни пролактина, ТТГ, св. Т3, св. Т4 и АТ к ТПО, которые показали эффективность проведенной терапии. Если ГПРЛ до лечения была  $632 \pm 39,1$  мкЕД/мл, то после лечения уровень ПРЛ снизился в среднем до  $238 \pm 42,06$  мкЕД/мл ( $p > 0,005$ ). Уровень ТТГ до лечения был в среднем  $2,75 \pm 1,23$  мкЕД/мл, после лечения умеренно снизился до  $2,5 \pm 1,35$  мЕД/мл ( $p > 0,1$ ). Уровни свободных Т3 и Т4 до лечения составляли соответственно  $4,27 \pm 0,38$  и  $16,35 \pm 1,60$  нМ/л, а после лечения —  $4,34 \pm 0,26$  и  $17,6 \pm 0,7$  нМ/л ( $p > 0,1$ ;  $p > 0,1$ ). Уровень АТ к ТПО до и после терапии ( $36,8 \pm 21,1$  и  $47,0 \pm 21,0$  МЕ/мл) существенно не изменился ( $p > 0,1$ ).



Практически у всех женщин исчезла мастодиния, восстановился нормальный менструальный цикл, а более чем у половины мужчин снизилась степень сексуальных расстройств.

*Работа выполнена в рамках гранта Правительства РФ (договор 14.W03.31.0009, шифр темы — 15.34.3.2017).*

## **МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

*М. А. Альбова, студ., Е. В. Баландина, асп.*

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
Городская многопрофильная больница № 2  
Санкт-Петербург, Россия*

**Введение.** Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) — актуальная проблема современной кардиоанестезиологии. По данным литературы частота встречаемости нейропсихологических когнитивных нарушений после операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) составляет 12-79%. Развитие подобного осложнения значительно ухудшает качество жизни пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Очень важно своевременное выявление групп риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции, а отсутствие единого стандарта обследования пациентов позволяет проводить исследования по выявлению наиболее информативных методов оценки когнитивного статуса у кардиохирургических больных.

**Цель.** Выбрать оптимальную методику количественной оценки послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших АКШ.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование. Было проведено тестирование 70 пациентов кардиохирургического отделения Городской многопрофильной больницы №2 по шкалам SAGE и MoCA перед операцией и на 5-е сутки послеоперационного периода. Оценивалась эффективность тестирования SAGE относительно выявления ПОКД у кардиохирургических больных.

**Результаты.** Среди всех обследованных пациентов по результатам исследования когнитивный дефицит в предоперационном периоде был обнаружен согласно шкале MoCA у 68,6±5,55% пациентов, согласно шкале SAGE у 27,1±5,31% обследуемых. В послеоперационном перио-

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА  
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

ТОМ XXII

Препринт

Санкт-Петербург  
2019

---

потенциального эффекта и подбор терапии в группе позитивного контроля остаются актуальными.

**Цель работы.** Изучение эффективности стандартного цитостатического препарата с контролем НЯ в сравнении с его комбинацией, вероятно обладающей аддитивным потенциалом на модели аденокарциномы толстой кишки (АКАТОЛ).

**Материалы и методы.** Эксперимент проводили на 72 мышах линии BALB/c. Опухолевые клетки АКАТОЛ животным трансплантировали подкожно. Регистрировали продолжительность жизни, онкологические и гематологические показатели. Терапию проводили препаратом Циклофосфан (ЦФН), либо его комбинацией с меглюмина акридонатом (МАУК).

**Результаты.** Модель АКАТОЛ характеризовалась невысокими темпами роста первичного опухолевого узла, интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием и умеренными изменениями со стороны системы кроветворения. Терапия препаратом ЦФН, по сравнению с нелечеными животными, показала высокую клиническую эффективность в отношении продолжительности жизни мышей (увеличение на 27%) и роста опухоли (торможение на 55%) на фоне снижения выработки форменных элементов крови – проявления нежелательного явления. Комбинированная терапия вызывала увеличение продолжительности жизни животных на 49% и торможение роста опухоли на 64% без выраженного токсического эффекта. Отмечалось ингибирование метастазирования АКАТОЛ.

**Выводы.** Воспроизведённая модель АКАТОЛ являлась состоятельной по результатам наблюдения за нелечеными животными и доказанной эффективности стандартной терапии цитостатиком. Терапия ЦФН вызвала улучшение по всем критериям развития патологического процесса при слабо выраженном угнетении кроветворения. Применение комбинированной терапии ЦФН+МАУК позволило увеличить эффективность ЦФН и снизить встречаемость НЯ в экспериментальных группах. Таким образом, воспроизведенная модель АКАТОЛ может быть использована для проведения доклинических исследований лекарственных кандидатов, а комбинация ЦФН+МАУК рекомендована для дальнейшего изучения в качестве перспективной схемы противоопухолевой терапии.

## **АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ ХАСИМОТО И РЕПРОДУКТИВНОСТЬ**

**Каледина Е.А., студ.; Али Н., студ.**

*Научный руководитель:* проф., к.м.н. Ю.И. Строев

*Санкт-Петербургский государственный университет, Российская федерация, 199034,  
Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9*

**Введение.** Причиной бесплодного брака в 45% случаев является женское бесплодие. У женщин с гипотирозом оно встречается намного чаще, чем в группах контроля. Исходом аутоиммунного тиреоидита (АИТ) является обычно гипотироз. При нём нарушаются процессы синтеза, транспорта, метаболизма и эффекты половых гормонов; снижается чувствительность яичников к действию гонадотропинов. У каждой женщины с АИТ и гипотирозом наблюдаются вторичная гиперпролактинемия и даже пролактиномы гипофиза с андрогенизмом. Анти tiroидные аутоантитела также могут приводить к невынашиванию и развитию самопроизвольных абортов. Все это позволяет говорить об аутоиммунном



бесплодии у таких лиц (Churilov L., Stroev Y., Ali N., Kaledina E., Utekhin V., Donchenko E., 2018).

**Материалы и методы.** Мы изучили причины и особенности расстройств репродуктивности у женщин детородного возраста, страдающих АИТ. Обследовано 48 женщин фертильного возраста (средний возраст – 31,9±0,7 года) с АИТ, осложненным гипотирозом, обратившихся с жалобами на отсутствие беременности при постоянных половых контактах в течение длительного времени (>1 года). Практически все обследованные имели расстройства менструального цикла, разные проявления предменструального синдрома с мастодинией.

**Результаты.** Средний уровень ТТГ составил у них в среднем 2,76±0,61 мкЕД/мл, св. Т3 – 3,46±0,29 нМ/л, св. Т4 – 4,74±1,37 нМ/л, что свидетельствовало о наличии гипофункции щитовидной железы. Уровень пролактина составил у них в среднем – 340,87±28,24 мЕД/мл, уровень тестостерона – 1,86±0,4 нМ/л. У части женщин при контрастной МРТ была выявлена патология томографической картины гипофиза по типу, характерному для гипофизита, вплоть до обнаружения у ряда пациенток аденомы гипофиза (пролактиномы). В целях коррекции тиреоидной регуляции пациенткам назначалась терапия левотироксином, а при гиперпролактинемии и при аденоме гипофиза – препаратами агонистов дофамина (циклодинон, достинекс), безйодными поливитаминами («Элевит», «Супрадин» и др.), витамином Е. В результате на разных сроках такого лечения у большинства женщин наступило зачатие, завершившееся рождением нормальных детей.

**Вывод.** Нормализация функций щитовидной железы – эффективное средство лечения бесплодия при АИТ.

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.*

## **ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА НЕ ВЛИЯЕТ НА НОЦИЦЕПТИВНЫЕ ОТВЕТЫ МЕМБРАНЫ ПЕРВИЧНОГО СЕНСОРНОГО НЕЙРОНА** Калинина А. Д., м.н.с.; Терехин С. Г., м.н.с.;

*Научный руководитель:* Плахова В. Б.

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, наб.Макарова, д.6*

**Введение.** Главную роль в кодировании ноцицептивной информации играют медленные натриевые (NaV1.8) каналы. Агенты, снижающие возбудимость ноцицепторов благодаря уменьшению потенциалочувствительности активационного воротного устройства каналов NaV1.8, могут претендовать на роль анальгетиков.

Влияние стресс-лимитирующей ГАМК-ергической системы на каналы NaV1.8 недостаточно изучено. Она, продуцируя гамма-аминомасляную кислоту, оказывает сильнейшее тормозное действие на нейроны головного и спинного мозга.

**Цель работы.** Цель данной работы состояла в установлении возможной взаимосвязи между ноцицептивной и ГАМК-ергической системами.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись изолированные сенсорные нейроны, выделенные из областей L5–S1 дорзальных ганглиев новорожденных крысят линии Wistar. С помощью метода локальной фиксации потенциала («patch-clamp») изучали влияние ГАМК на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов.

**Результаты.** Семейства натриевых каналов NaV1.8 регистрировали до и после воздействия ГАМК. Исследуемая нами потенциалочувствительность активационной воротной системы

**AUTO1-0527**

**THE 2ND MOSAIC OF AUTOIMMUNITY SAINT PETERSBURG**

**HYPERPROLACTINEMIA IN PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE INFERTILITY**

*L. Churilov<sup>1</sup>, Y. Stroev<sup>1</sup>, N. Ali<sup>2</sup>, E. Kaledina<sup>1</sup>, V. Utekhin<sup>1</sup>, E. Donchenko<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Pathology- Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg, Russia*

*<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Pathology- Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg, Yemen*

**Background**

Infertility is frequent in autoimmune thyroiditis (AIT), which is the main cause of hypothyroidism in childbearing age. AIT patients typically develop hyperprolactinaemia (HPRL) caused by prolactoliberin effect of thyroliberin, which provokes hypogonadism and even prolactinomas.

**Method**

We examined 151 patients with AIT and hypothyroidism accompanied by HPRL aged 6 to 77 years: women - 119 (age 33.5±1.3), men - 32 (age 30.1±2, 9). In 20.5% was comorbid obesity with rose striae. Blood levels of prolactin, testosterone, and TSH were checked by ELISA, and contrasted pituitary magnetic resonance imaging (MRT) performed.

**Results**

Prior to treatment, prolactin level was elevated to 583.3 ± 33.4 μU/ml, TSH=2.8 ± 0.1 μMIU/ml, testosterone in males 17,4 ± 2,27 nM/l, in females 1,48 ± 0,37. The normal pituitary image presented in 18.5% MRT only, adenomata - in 39.7% (7,2% were children or adolescents), heterogeneous pituitary image - in 33, 8%, the "empty" Turkish saddle - in 53.3%; 2,6% displayed Rathke's pouch cysts, 1,3% -lipomata, 0,7% - microhypophysis. The level of prolactin in prolactinomata was 683.7±34.8, in heterogeneous pituitary image - 522.3±37.6, in normal image it was still high - 525.2 ± 40.8 μIU/ml. After treatment with levothyroxine ® and dopamine agonists, prolactin level fell to 234.15±59.4, and TSH - to 1.21±0.3 (p<0.001), testosterone increased in males to 19.27±3.9 and decreased in females to 1.27±0.33 (p>0.1). In 3 cases the microadenomata disappeared.

**Conclusion**

In AIT, prolactin control and pituitary MRT are recommended. While diagnosing infertile marriage, physicians should investigate thyroid function and prolactin levels in both spouses.

**AUTO1-0527**  
**THE 2ND MOSAIC OF AUTOIMMUNITY SAINT PETERSBURG**

**HYPERPROLACTINEMIA IN PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE INFERTILITY**

*L. Churilov<sup>1</sup>, Y. Stroev<sup>1</sup>, N. Ali<sup>2</sup>, E. Kaledina<sup>1</sup>, V. Utekhin<sup>1</sup>, E. Donchenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Saint Petersburg State University, Pathology- Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*Saint Petersburg State University, Pathology- Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint-Petersburg, Yemen*

**Background**

Infertility is frequent in autoimmune thyroiditis (AIT), which is the main cause of hypothyroidism in childbearing age. AIT patients typically develop hyperprolactinaemia (HPRL) caused by prolactoliberin effect of thyroliberin, which provokes hypogonadism and even prolactinomas.

**Method**

We examined 151 patients with AIT and hypothyroidism accompanied by HPRL aged 6 to 77 years: women - 119 (age 33.5±1.3), men - 32 (age 30.1±2, 9). In 20.5% was comorbid obesity with rose striae. Blood levels of prolactin, testosterone, and TSH were checked by ELISA, and contrasted pituitary magnetic resonance imaging (MRT) performed.

**Results**

Prior to treatment, prolactin level was elevated to 583.3 ± 33.4 µU/ml, TSH=2.8 ± 0.1 µMIU/ml, testosterone in males 17,4 ± 2,27 nM/l, in females 1,48 ± 0,37. The normal pituitary image presented in 18.5% MRT only, adenomata - in 39.7% (7,2% were children or adolescents), heterogeneous pituitary image - in 33, 8%, the "empty" Turkish saddle - in 53.3%; 2,6% displayed Rathke's pouch cysts, 1,3% -lipomata, 0,7% - microhypophysis. The level of prolactin in prolactinomata was 683.7±34.8, in heterogeneous pituitary image - 522.3±37.6, in normal image it was still high - 525.2 ± 40.8 µIU/ml. After treatment with levothyroxine ® and dopamine agonists, prolactin level fell to 234.15±59.4, and TSH - to 1.21±0.3 (p<0.001), testosterone increased in males to 19.27±3.9 and decreased in females to 1.27±0.33 (p>0.1). In 3 cases the microadenomata disappeared.

**Conclusion**

In AIT, prolactin control and pituitary MRT are recommended. While diagnosing infertile marriage, physicians should investigate thyroid function and prolactin levels in both spouses.