

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра патологии

Допускается к защите:

заведующий кафедрой патологии

*к.м.н., доцент Чурилов Л.П.*

<< >> \_\_\_\_\_ 2019 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

НА ТЕМУ:

**Аутоиммунный тиреоидит Хасимото  
и репродуктивность**

Выполнила студентка 13.С03-м гр.

Каледина Екатерина Александровна

Научный руководитель:

проф. кафедры патологии, к.м.н.

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	7
1.1. Эпидемиология аутоиммунного тиреоидита .....	7
1.2. Патогенез и патоморфология аутоиммунного тиреоидита .....	9
1.3. Клиника, диагностика и современные принципы терапии аутоиммунного тиреоидита .....	12
2. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивность.....	15
2.1. Влияние гормонов щитовидной железы на функцию репродуктивной системы .....	15
2.2. Роль аутоиммунных процессов при АИТ в развитии бесплодия.....	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	23
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов .....	23
2.2. Методы исследования.....	25
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	25
3.1. Распределение по возрасту и индексу массы тела.....	25
3.2. Характеристика менструального цикла у обследованных женщин.	28
3.3. Характеристика экстрагенитальной патологии.....	30
3.4. Сравнение уровней св.Т3, св.Т4, ТТГ, тестостерона, пролактина и АТ к ТПО между двумя группами .....	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	37
ВЫВОДЫ.....	40
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	41
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	49

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АИЗ – аутоиммунные заболевания

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

аутоАТ – аутоантитела

АТ – антитела

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ДК – дендритные клетки

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МФ – макрофаги

ПРЛ – пролактин

Св.Т3 – свободный трийодтиронин

Св.Т4 – свободный тироксин

ТПО – тиропероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

ТГ – тироглобулин

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЩЖ – щитовидная железа

## **ВВЕДЕНИЕ**

Бесплодие является важной проблемой современности, связанной с психологическими, экономическими, демографическими и медицинскими последствиями. Несмотря на бурное развитие вспомогательных репродуктивных технологий, частота бесплодия остается на таком же стабильном уровне и в экономически развитых странах достигает 10-15% согласно ВОЗ [1]. В Российской Федерации проблема демографической ситуации также остается одной из основных в области общественного здоровья. Если в 1991 г. по численности населения страна была на 6 месте, то, согласно предварительным статистическим расчетам, к 2050 г. Россия будет находиться на 14 месте. Следовательно, рост численности населения является одним из приоритетных направлений здравоохранения [2].

Бесплодием считается отсутствие наступления беременности у женщины детородного возраста в течение 1 года регулярной половой жизни без применения каких-либо контрацептивных средств. Женское бесплодие является причиной бесплодного брака в 45% случаев. Выделяют первичное бесплодие – когда у женщины никогда не наступала беременность и вторичное – наличие хотя бы одной беременности в анамнезе. Причинами первичного бесплодия чаще бывают эндокринные заболевания (гипотироз, гипогонадотропный гипогонадизм, первичная яичниковая гиперандрогения и др. (60-80%)), а вторичного – воспалительные заболевания женских половых органов (хронический двусторонний сальпингит, эндометрит и др. (80-90%)) [3].

Аутоиммунный тиреоидит представляет собой хронически протекающее аутоиммунное заболевание щитовидной железы, исходом которого является развитие такого клинического состояния как гипотироз. При этом в сыворотке крови пациентов определяется наличие антитиреоидных антител (антител к тиропероксидазе и тироглобулину) [4].

По данным различных источников, распространенность нарушений функции щитовидной железы у женщин, страдающих бесплодием, колеблется в интервале 2,48-38,3%. Частота гипотироза в структуре заболеваний ЩЖ у таких женщин при этом достигает 78,4%. При этом носительство антитироидных антител, являющееся характерным признаком аутоиммунного тиреоидита, выявляется у 5-26% женщин фертильного возраста до развития синдрома гипотироза [5, 6].

Наступление беременности у женщин при нелеченом аутоиммунном тиреоидите, который является самой частой причиной гипотироза, достаточно проблематично и ассоциировано с высоким риском невынашивания. Если же беременность наступила, то у таких женщин часто развиваются различные осложнения беременности [7, 8].

Цель работы: изучить причины и способы лечения бесплодия у женщин детородного возраста с аутоиммунным тиреоидитом.

Задачи исследования:

1. Оценить функции щитовидной железы и репродуктивной системы путем определения уровней тироидных и половых гормонов у женщин детородного возраста, страдающих аутоиммунным тиреоидитом;
2. Оценить значимость и напряженность аутоиммунных процессов в патогенезе бесплодия у женщин с аутоиммунным тиреоидитом;

Научная новизна

Проведено исследование, позволившее оценить роль аутоиммунной патологии щитовидной железы и синдрома гипотироза в расстройствах репродуктивной системы у женщин детородного возраста с аутоиммунным тиреоидитом, страдавших бесплодием.

### Практическая значимость

Результаты проведенной работы позволят понять непосредственные причины развития бесплодия у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом, а также позволят разработать алгоритм диагностики и лечения женщин с бесплодием и гипотирозом.

### Объем и структура работы

Выпускная квалификационная работа изложена на 48 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения и выводов. Работа содержит 4 таблиц и 9 рисунков. Библиографический указатель включает 70 источников (22 отечественных и 48 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология аутоиммунного тиреоидита

Аутоиммунный тиреоидит (син.: лимфоцитарный тиреоидит, лимфатозный зоб, зоб Хашимото, АИТ) – это хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), характеризующееся постепенным и длительным разрушением тироцитов и развитием гипотиреоидного состояния [9]. АИТ впервые описал в 1912 г. японский хирург Хашимото, который, исследуя гистологическую структуру удаленных щитовидных желез у больных зобом, обнаружил триаду гистологических изменений:

- 1) диффузно-плазмоцитарная инфильтрация с формированием большого количества центров размножения;
- 2) атрофию тиреоидных фолликулов, связанную с пролиферацией соединительной ткани;
- 3) выраженную оксифильно-клеточную метаплазию [10].

За последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости аутоиммунного тиреоидита, что, очевидно, связано с повышенной стимуляцией иммунной системы вновь создаваемыми искусственными антигенами, контакта с которыми организм человека в процессе филогенеза не имел [11].

Тиреоидит Хасимото чаще развивается у женщин в возрасте 40–60 лет. В общей популяции на 10–30 женщин приходится одно наблюдение АИТ. Соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 4 – 1 : 8 [12]. У 10-25% практически здоровых лиц с эутирозом могут быть обнаружены антитиреоидные антитела [13].

Аутоиммунный тиреоидит также является актуальной проблемой подростковой медицины. Его частота среди детей и подростков — до 3-4 : 1000, при этом у детей на 3 больных девочки приходится 1 мальчик, а юноши

болеют в 2 раза чаще взрослых мужчин. Самый частый возраст манифестации заболевания — 11-13 лет. У 20% подростков данное заболевание развивается на фоне предшествующей ювенильной гиперплазии железы, с которой оно связано патогенетически [14].

Считается, что 79% предрасположенности к развитию АИТ связаны с генетическими факторами, а остальные 21% - факторами окружающей среды и влиянием половых гормонов [15]. Вероятность развития данной патологии в 3,2-3,7 раза выше у носителей генов DR3, DR5, DQA2, DQW3.1 гаплотипа ГКГС, а также у лиц с марфаноидным фенотипом и недостаточной массой тела [16, 17, 18]. Кроме того, в 1998 году А. Чезарео и др. была описана семейная наследственная форма аутоиммунного тиреоидита. Провоцирующими факторами у предрасположенных лиц могут быть вирусная инфекция (в частности, вирус Эпштейна-Барр, энтеровирусы), применение с лечебной целью альфа- и бета-интерферонов и интерлейкина-2 и избыточное потребление йода. Не исключено, что подострые вирусные тиреоидиты трансформируются в аутоиммунный тиреоидит. Имеются данные о роли недостатка витамина D, железа, селена в развитии АИТ [19]. Многочисленные исследования также посвящены особенностям микробиоты у лиц с тиреоидитом Хасимото [20].

Нередко решающим провоцирующим фактором становится йодная нагрузка, что подтверждается рядом исследований, проведенных более десяти лет назад [21, 22, 23]. На экспериментальной модели – мышцах NOD, получавших йодированную воду, было доказано, что избыток йода может провоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита [24]. Прием амиодарона, содержащего йод в большом количестве, также приводит к увеличению количества аутоантител (аутоАТ) в сыворотке крови.

Стоит отметить, что только йодированный тироглобулин (ТГ) способен распознаваться Т-лимфоцитами в отличие от нормального, что может



приводить к их пролиферации и, следовательно, к активации аутоиммунного ответа [25, 26, 27]. In vitro было продемонстрировано прямое влияние йода на функцию макрофагов (МФ), дендритных клеток (ДК), В- и Т-лимфоцитов. Он повышает активность МФ, способствует созреванию ДК, увеличивает количество циркулирующих в крови В- и Т-лимфоцитов к тироглобулину [28]. Наконец, йод сам по себе оказывает токсическое действие на тироциты, активируя оксидативный стресс клеток [29].

Аутоиммунный тиреоидит нередко встречается в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, при этом с возрастом повышается их риск развития. Чаще всего среди взрослых АИТ встречается в сочетании со спондилоартритом, синдромом Шегрена, витилиго и болезнью Аддисона, а у детей – с целиакией, сахарным диабетом 1 типа и витилиго [30, 31]. Больные тиреоидитом Хасимото находятся в группе риска развития В-клеточных лимфом и папиллярного рака щитовидной железы [9].

Таким образом, тиреоидит Хасимото — крайне распространенная эндокринопатия и наиболее часто встречающееся заболевание щитовидной железы, а также – наиболее часто встречающееся аутоиммунное заболевание, причиной возникновения которого является взаимодействие внешних и внутренних факторов иммунореактивности индивидов.

## 1.2. Патогенез и патоморфология аутоиммунного тиреоидита

Тиреоидит Хасимото является прогрессирующим аутоиммунным заболеванием, для которого характерно параллельное развитие гиперчувствительности немедленного и замедленного типов против антигенов щитовидной железы. Тироциты при этом экспрессируют абберантные антигены главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса, чего в норме не наблюдается. Этим они «подставляют» себя под удар иммунной системы, представляя собственные пептиды лимфоцитам. Соответственно, CD8-положительные цитотоксические лимфоциты в железе

сенсibilизированы против собственных тироглобулина и микросомальных антигенов [9].

По мере разрушения ткани щитовидной железы цитотоксическими лимфоцитами и аутоантителами постепенно развивается гипотироз. В начале заболевания состояние пациентов эутироидное за счет активации выработки тиротропного гормона (ТТГ) и усиленного захвата йода при сниженной функции щитовидной железы. Затем в течение длительного времени существует латентный гипотироз с компенсаторным возрастанием перехода тетраiodтиронина в трийодтиронин и снижением уровня первого при нормальной концентрации второго. Наконец, падают концентрации обоих тиреоидных гормонов, и гипотироз становится манифестным [9].

Считается, что 90% случаев приобретенного гипотироза начинаются с явного или субклинического аутоиммунного хронического тиреоидита. В отличие от всех форм воспаления данного органа при тиреоидите Хасимото вследствие лимфоцитарной инфильтрации железа может значительно увеличиваться и имеет плотноэластическую консистенцию, поэтому иногда образно характеризуется клиницистами как «лимфоаденоидный зоб». Истинная гиперплазия железы при этом не выражена. Однако лимфопролиферативные изменения настолько характерны, что при биопсии в железе иногда видны вторичные лимфоидные фолликулы, что очень схоже по строению с периферическими лимфоидными органами. Наряду с малыми лимфоцитами присутствуют плазматические клетки. Коллоидные фолликулы уменьшены и немногочисленны, содержат по периферии особые крупные, обладающие ярко-эозинофильной, содержащей много митохондрий и лизосом, цитоплазмой, клетки Хюртле, образующиеся в результате метаплазии фолликулярного эпителия, и, вероятно, происходящие из В-клеток Аскенази. Эти клетки, иногда наблюдаемые и при других заболеваниях щитовидной железы, формируют гиперпластические узелки.

По мере развития заболевания прогрессируют фиброзные изменения железы, не выходящие за пределы капсулы [9].

Обязательным компонентом аутоиммунного тиреоидита является аутоиммунное воспаление с деструкцией ткани щитовидной железы, образованием фиброза и формированием гипотироза. Усилению деструкции способствует нарушение соотношения активности физиологической антиоксидантной системы и скорости генерации активных форм кислорода, что приводит к развитию в организме неконтролируемого радикального окисления. В результате случайного взаимодействия кислородных радикалов и перекисей с жирными кислотами в присутствии металлов переменной валентности (медь и железо) возникает неферментативное перекисное окисление липидов. Гибель тироцитов, в свою очередь, приводит к развитию свободно-радикальной патологии, включающей синдром пероксидации. Периодически повторяющийся синдром пероксидации составляет важный фактор патогенеза аутоиммунного тиреоидита [9].

Наиболее часто при аутоиммунном тиреоидите обнаруживаются аутоантитела к тиреоидной пероксидазе, причем их титр коррелирует с тяжестью заболевания и нарушением гормональных функций щитовидной железы. Часто обнаруживают антитела к тироглобулину и тироцитарным аутоантигенам. Наконец, аутоантитела к ТТГ также иногда наблюдаются при АИТ, но они чаще всего обладают блокирующим действием, способствуя развитию гипотироза, в отличие от таковых при болезни фон Базедова [9].

В случае параллельного развития аутоаллергии к рецепторам ТТГ при тиреоидите Хасимото, совместно с признаками гипотироза формируется иммунопатологическая стимуляция тироцитов и гипертироз – тиротоксикоз Хасимото, или хаситоксикоз. При этом содержание Т3 и Т4 повышено, а уровень ТТГ и скорость захвата йода снижены. Хаситоксикоз может быть и транзиторным, если возникает вследствие высвобождения тиреоидных

гормонов при деструкции клеток щитовидной железы на фоне общей тенденции к гипотирозу [9, 32].

### 1.3. Клиника, диагностика и современные принципы терапии аутоиммунного тиреоидита

С точки зрения практической значимости существует классификация аутоиммунного тиреоидита как отдельной нозологической формы. Данная классификация была предложена Зефириной Г.С. в 1999 г.:

- I. По функциональному состоянию (гипотироз, эутироз, тиротоксикоз);
- II. По размеру щитовидной железы (гипертрофическая и атрофическая формы);
- III. По нозологическому признаку: АИТ как самостоятельное заболевание; АИТ как сочетание с другой тиреоидной патологией (подострым тиреоидитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией); АИТ как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома.

Развивается аутоиммунный тиреоидит Хасимото постепенно в течение продолжительного времени и не имеет каких-либо клинических проявлений при эутиреоидной фазе. Иногда можно наблюдать увеличение щитовидной железы. По мере инфильтрации лимфоцитами и деструкции ткани ЩЖ снижается количество клеток, способных вырабатывать тиреоидные гормоны. В ответ на это усиливается выработка ТТГ, что позволяет обеспечить организм тетраiodтиронином некоторое время – фаза субклинического гипотироза. Эта фаза характеризуется отсутствием клинических проявлений, повышением уровня ТТГ при нормальном значении Т4. При критическом разрушении клеток ЩЖ снижается концентрация Т4 – развивается манифестный гипотироз, или фаза явного гипотироза. Тиреоидит Хасимото является главной причиной гипотироза у

лиц старше 6 лет в странах, где отсутствует недостаток в потреблении йода [10].

Довольно редко аутоиммунный тиреоидит манифестирует развитием транзиторной тиротоксической фазой (хашитоксикоз). В отличие от такого при болезни фон Базедова-Грейвса, при АИТ тиротоксикоз протекает субклинически, без выраженной клинической симптоматики [10]. Больные при этом ощущают потливость, тахикардию, теряют вес, жалуются на раздражительность и плаксивость.

Таким образом, клиническая картина при АИТ определяется преобладанием тиростимулирующих или тироблокирующих эффектов. Уникальность аутоиммунных процессов при тироидите Хасимото заключается в том, что гипотироз может трансформироваться в тиротоксикоз и наоборот в зависимости от действия аутоАТ различной специфичности – как агонистов, так и антагонистов к рецепторам-мишеням [33].

При объективном исследовании может наблюдаться увеличение щитовидной железы, соответственно, больные предъявляют жалобы на чувство затруднения при глотании, затруднение дыхания, редко - наличие слабых болей в области ЩЖ [10, 14]. Остальная симптоматика обусловлена наличием синдрома гипотироза и крайне разнообразна.

Клинически гипотироз проявляется сонливостью, вялостью, бледностью кожных покровов, наблюдается легкая пастозность лица. Дети и подростки при этом обычно полноваты, спокойны, медлительны. Можно обнаружить симптомы, характерные для скрытой тетании-гипокальциемии: влажные холодные кисти и стопы, судороги, чувство ползания «мурашек», звон в ушах, мигрень, выпадение волос, шелушение и ломкость ногтей, аллергозы, различные нервно-психические расстройства (фобии). Это связано с тем, что при дефиците тироидных гормонов снижается синтез

холекальциферола (витамина D3), и, как следствие, развивается гипокальциемия [14].

Кожа на тыле ладоней и предплечьях может быть шершавой с ороговением локтей, коленей и пяток. У детей возможна задержка роста, однако у лиц с врожденными дисплазиями соединительной ткани марфаноподобного генотипа – рост может быть чрезмерным при явном дефиците веса. Прибавка веса, ощущение зябкости, запоры и сухость кожи также свидетельствуют о гипотирозе [14].

У девушек, как правило, имеются нарушения менструального цикла: он становится нерегулярным, менструации болезненные, обильные, либо вплоть до аменореи. Появляются мастодиния, фиброаденоматоз молочных желез. Это связано с развитием гиперпролактинемии, т.к. при первичном гипотирозе повышается секреция гипоталамического гормона тиролиберина, который является одновременно и пролактолиберином. Поэтому при гипотирозе даже у детей и подростков повышается уровень не только тиротропного гормона, но и гормона аденогипофиза – пролактина, который влияет на развитие аутоиммунного процесса. Таким образом, образуется порочный круг между аутоиммунным тироеидитом и выработкой пролактина [34, 35].

К диагностическим критериям АИТ относят:

- манифестный или субклинический гипотироз;
- повышение уровня циркулирующих АТ к тиропероксидазе (ТПО) и ТГ. При этом отсутствуют АТ к ТТГ, что позволяет дифференцировать хаситоксикоз от болезни фон Базедова-Грейвса;
- ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы (диффузное снижение эхогенности ткани ЩЖ, увеличение ее объёма при

гипертрофической форме, при атрофическом варианте – уменьшение объема ЩЖ с гипоехогенной структурой).

Главная цель лечения заключается в компенсации функции щитовидной железы, поддержании уровня ТТГ в пределах нормальных значений и концентрации свободного Т4 крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя. Для заместительной терапии гипотироза рекомендовано применять препараты левотироксина натрия [10].

По мнению ряда авторов, больных с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом следует начинать лечить левотироксином, не дожидаясь положительных «диагностических титров» аутоАТ, а руководствоваться при этом наличием симптоматики гипотироза. То есть в диагностике АИТ ведущими должны быть клинические проявления заболевания, что позволяет говорить не о «субклиническом гипотирозе», а о «гипотирозе сублабораторном» [32].

Получен хороший эффект от лечения дробными дозами левотироксина: приблизительно за 30 минут до завтрака, а оставшуюся часть – перед сном. При этом улучшается сон, исчезает ночная потливость, пациенты начинают легко просыпаться по утрам, становятся более адекватными. Такое лечение оказывает гораздо больший эффект в ликвидации расстройств менструального цикла [14].

## 2. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивность

### 2.1. Влияние гормонов щитовидной железы на функцию репродуктивной системы

Наиболее частой причиной первичного бесплодия являются эндокринопатии, среди которых уделяется немалое внимание патологии щитовидной железы. Самой распространенной из них является среди женщин фертильного возраста аутоиммунный тиреоидит, длительное

существование которого приводит к развитию гипотироза. Доказано, что у женщин с субклиническим гипотирозом намного чаще встречается бесплодие нежели у группы контроля [36].

Функционирование ЩЖ тесно связано с осью гипоталамус-гипофиз-яичники благодаря наличию общих центральных механизмов [37]. Половая и тироидная системы регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза: фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ), пролактином (ПРЛ) и тиротропным гормоном. Известно, что при первичном гипотирозе повышается секреция гипоталамического гормона – тиролиберина, который является одновременно и пролактолиберином. Поэтому при гипотирозе даже у детей и подростков повышается уровень не только тиротропного гормона, но и гормона аденогипофиза – пролактина, который влияет на развитие аутоиммунного процесса. Таким образом, образуется порочный круг между аутоиммунным тиреоидитом и выработкой пролактина. Поэтому нарушение баланса в гипофизарно-тиреоидной системе приводит к изменению синтеза пролактина и гонадотропинов [34, 38, 39]. Вдобавок, дефицит Т3, имеющий место при длительно существующем гипотирозе, нарушает синтез дофамина, необходимого для образования ЛГ и ингибиторного действия на выработку пролактина [5].

Вторичная гиперпролактинемия может проявляться олигоопсоменореей, аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Сочетание первичного гипотироза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом называется синдромом Ван Вика—Росса—Геннеса. Длительная стимуляция аденогипофиза приводит к гипертрофии тиротрофов и пролактотрофов, в результате чего образуется «вторичная» аденома гипофиза. При заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается и может развиваться синдром «пустого турецкого седла». В проведенном нами исследовании обнаружилось, что аденома гипофиза – пролактинома – есть у 42 % лиц с АИТ, неоднородная структура гипофиза – у 33%, а нормальная МРТ-картина гипофиза - только у 19%



среди 100 больных [40]. Распространенность гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе составляет 25—88% [41, 42].

Согласно некоторым исследованиям, при гипотиреозе происходит снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды [43]. Кроме того, нарушаются процессы синтеза, транспорта, метаболизма и эффектов половых гормонов. При гипотиреозе снижается чувствительность яичников к действию гонадотропинов, нарушается периферический метаболизм эстрогенов: вместо синтеза катехолэстрогенов через 2-гидроксилирование начинает синтезироваться эстриол (16-гидроксилирование), а эстриол – самая неактивная фракция эстрогенов. Эстриола оказывается недостаточно для регуляции секреции гонадотропинов по принципу обратной связи, что клинически выражается ановуляцией, аномальными маточными кровотечениями или аменореей при выраженном гипотиреозе [44]. Хроническая ановуляция способствует усилению синтеза и секреции яичниковых андрогенов. А недостаток глобулина, связывающего половые стероиды, приводит к увеличению количества свободного биологически активного тестостерона, т.к. снижаются уровни общего тестостерона и эстрадиола. Таким образом объясняется частое сочетание гипотиреоза и гирсутизма [5, 45].

На сегодняшний день имеется ряд экспериментальных работ, указывающих на возможность тироидных гормонов напрямую влиять на синтез половых гормонов и оогенез. Так, было продемонстрировано наличие в яичниках рецепторов к ТТГ и Т3 [46]. На клеточном уровне тироидные гормоны действуют синергично с ФСГ, оказывая прямое стимулирующее действие на функции гранулезных клеток, включая морфологическую дифференциацию, а также стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом [47, 48]. Более того, и гонадотропины, и тироксин необходимы для достижения благоприятных условий для имплантации и развития бластоциты [49]. В исследовании D. Cramer и соавт. было показано, что

предиктором неудачного оплодотворения женщин с помощью экстракорпоральных методов является высокий уровень ТТГ [48].

Совсем недавно была выявлена связь между овариальным резервом, функцией щитовидной железы и носительством антитироидных АТ. Так, среди женщин с бесплодием неясного генеза снижение концентрации св.Т3 ассоциировалось со снижением количества антральных фолликулов. Зависимость между уровнями ТТГ, Т4, св.Т4 и фолликулярным пулом не выявлена. Среди носительниц аутоантител к ТПО было отмечено меньшее число антральных фолликулов, т.е. менее 8. Интересно заметить, что в общей популяции исследуемых изолированное носительство АТ к ТГ ассоциировалось с более высоким значением количества антральных фолликулов. Однако в группе женщин с бесплодием неясного генеза такой зависимости не выявлено. Немаловажно также отметить, что функция щитовидной железы и наличие антител не влияло на уровень ФСГ [49]. Таким образом авторы указали на прямую зависимость только между концентрацией св.Т3 и носительством АТ к ТПО и количеством антральных фолликулов. Отсутствие аналогичной способности у ТТГ и св.Т4 позволяет предположить, что яичники более чувствительны к действию Т3, что, видимо, связано с наличием в них монокарбоксилатного переносчика 8 типа (для Т3) и дейодиназы II типа – внутриклеточного фермента, превращающего Т4 в более активную форму Т3 [50]. Кроме того, экспериментальные исследования доказали, что яичник способен накапливать йод и локально продуцировать Т3 путем наружного дейодинирования кольца, который оказывал дозо- и времязависящий эффект на доступность местного эстрогена [51].

Таким образом, гормоны щитовидной железы оказывают сложное прямое и опосредованное влияние на женскую репродуктивную систему. При длительно существующем аутоиммунном тиреоидите и, как следствие, гипотирозе развивается бесплодие, обусловленное несостоятельностью оогенеза, неготовностью органов-мишеней и неспособности к вынашиванию

беременности в результате дисбаланса половых гормонов, гиперпролактинемии и гиперандрогении.

## 2.2. Роль аутоиммунных процессов при АИТ в развитии бесплодия

Первые данные о связи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с невынашиванием и преждевременными родами были опубликованы в 1990 г. и в дальнейшем подтвердились рядом исследований. Так, частота возникновения самопроизвольных абортс выше у носительниц АТ к ТПО по сравнению с группой женщин, у которых в крови отсутствуют эти антитела. Более того, титры АТ к ТПО и АТ к ТГ достоверно выше у женщин фертильного возраста с привычным невынашиванием (более трех случаев выкидышей в анамнезе) [52, 53, 54].

Считается, что репродуктивные потери у женщин с высокими титрами анти tiroидных АТ возникают для предотвращения передачи «аутоиммунных» генов потомству [55, 56].

Существует несколько гипотез, способных объяснить связь анти tiroидных антител с проблемами с фертильностью. Согласно первой теории, у женщин с высокими титрами анти tiroидных АТ в сыворотке наблюдается выраженное снижение функции щитовидной железы, что может привести к увеличению концентрации циркулирующих гормонов в крови. В частности, R. Negro и A. Stagnaro-Green выявили повышение концентрации ТТГ в сыворотке крови у АТ-ТПО+ женщин [57]. Увеличение содержания ТТГ способствует синтезу и активации клеток – натуральных киллеров (НК-клеток) и выработке ИЛ-2 - все перечисленные факторы могут быть ответственны за неспособность к вынашиванию беременности [58].

Кроме того, есть сведения, что гормоны щитовидной железы могут непосредственно влиять на ангиогенный фактор роста и продукцию цитокинов, так же как и на пролиферацию трофобласта и его инвазию [52, 59].

Аутоиммунные процессы в щитовидной железе могут участвовать в нарушении репродуктивной функции за счет возникающего иммунного

дисбаланса. В одном проведенном исследовании изучалась связь между функцией ЩЖ, иммунным статусом, антитироидными АТ и их взаимосвязь с Т- и В-лимфоцитами и НК-клетками. При этом было выявлено статистически значимое процентное снижение числа цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с таковым у женщин без аутоиммунных нарушений с привычным невынашиванием в анамнезе. В то же время отношение Т-хелперов к цитотоксическим Т-лимфоцитам у них было значительно повышено [60].

Важно отметить, что ученые из Китая выявили функциональные альтерации в НК-клетках при аутоиммунном тиреоидите Хасимото и болезни Базедова-Грейвса. Это также может служить объяснением невынашивания при АИТ [61].

Ряд авторов считают, что антитироидные АТ могут быть предикторами Т-клеточной дисфункции. У женщин с низкой фертильностью, в крови которых имеются аутоантитела к ЩЖ, обнаружено повышение популяции Т-клеток в эндометрии и интерферона-гамма, снижение числа ИЛ-4 и ИЛ-10. Это натолкнуло на мысль о том, что активированные Т-лимфоциты секретируют цитокины в матке, которые и влияют на благоприятные исходы беременности. Кроме того, исследователи выдвинули предположение, что у АТ-ТПО+ женщин активируется система поликлональных В-лимфоцитов, а также увеличивается количество НК-клеток, которые также оказывают влияние на ткани плаценты и трофобласта, тем самым приводя к развитию выкидыша или внутриутробной гибели плода [62, 63].

Для того чтобы выявить, что первостепенно играет роль в невынашивании: активация поликлональных АТ или дисфункция в системе Т-клеток, был оценен профиль органоспецифических и неорганоспецифических антител у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Полученные данные позволили заключить, что ассоциация между уровнем тироидных АТ и исходами беременности может быть независима от числа других неорганоспецифических антител и ее нельзя

объяснить только лишь активацией поликлональных лимфоцитов. Например, доказано, что антикардиолипиновые антитела играют роль в невынашивании беременности на поздних сроках, тогда как тироидные антитела в большинстве случаев влияют на I триместр беременности [64].

Не следует забывать, что частое присутствие аутоантител к щитовидной железе при некоторых нетироидных аутоиммунных заболеваниях поддерживает гипотезу об общей дисфункции иммунной системы. Исходя из этого, был сделан вывод о том, что АТ к ТПО могут выступать в качестве вторичных маркеров наличия более системного аутоиммунного заболевания в организме матери, которое в свою очередь и является главной причиной возникновения выкидышей, преждевременных родов и послеродовых осложнений. Выявлено, что в 45% случаев у женщин с системной красной волчанкой в сыворотке выявляются АТ к ТПО [52, 54, 65].

Есть мнения, что тироидные антитела могут напрямую воздействовать на исходы беременности путем связывания с поверхностью яйцеклетки или эндометрия и тем самым оказывать влияние на развитие плодного яйца и его имплантацию [66].

Известно, что в эндометрии синтезируются факторы транскрипции тиропероксидазы и тироглобулина, что, возможно, связано с локальной выработкой тироксина. С другой стороны, их наличие, делает эндометрий восприимчивым к действию анти tiroидных антител. Также необходимо учесть, что рецепторы к ТТГ и тироидным гормонам присутствуют в норме в эндометрии у женщин и выраженность их экспрессии напрямую зависит от фазы менструального цикла. Исходя из этого выдвигались теории о том, что в условиях пониженного уровня гормонов щитовидной железы может нарушаться пролиферация эндометрия, фазовая трансформация и, как следствие, имплантация эмбриона и раннее развитие бластоцисты [67].

Тироидные антитела, в особенности антитела к тироглобулину, также обладают способностью связывать плацентарные и трофобластные антигены,

а антитела к тиреотропному гормону напрямую блокируют рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ) в желтом теле, тем самым снижая секрецию прогестерона — главного гормона беременности [63]. Вдобавок, аутоАТ к щитовидной железе блокируют рецепторы к ТТГ и могут ингибировать через перекрестные реакции действие хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) на желтое тело. Это торможение может привести к снижению уровней прогестерона и эстрогена, имеющих важное значение для поддержания и благоприятного течения беременности в I триместре [64, 68].

Во время беременности повышенная потребность организма в гормонах щитовидной железы восполняется стимуляцией щитовидной железы ХГЧ за счет его сродства к рецептору ТТГ. Резкое увеличение концентрации ХГЧ на ранних сроках беременности приводит к увеличению содержания свободного тироксина и последующему снижению концентрации ТТГ [58, 69].

Korevaar и соавт. предположили, что наличие АТ к ТПО может препятствовать гестационной стимуляции щитовидной железы ХГЧ, что проявляется ослаблением взаимосвязи ХГЧ со свободным Т4 и ТТГ во время беременности. Это в свою очередь может лежать в основе развития неблагоприятных исходов беременности. Авторы исследовали связь ХГЧ с функцией щитовидной железы у АТ-ТПО+ и АТ-ТПО- женщин на ранних и поздних сроках беременности и пришли к заключению, что у АТ-ТПО+ женщин ХГЧ не ассоциируется со свободным Т4 и ТТГ в отличие от доказанной выраженной ассоциации ХГЧ со свТ4 и ТТГ у АТ-ТПО- женщин. Это различие свидетельствует о том, что наличие АТ к ТПО связано с нарушением реакции щитовидной железы на стимуляцию ХГЧ. Тем не менее патофизиологический механизм, лежащий в основе этой ассоциации до сих пор не раскрыт [69].

Мониторинг уровня свТ4 во время беременности может быть чувствительным методом выявления женщин с относительной дисфункцией щитовидной железы (т. е. относительно низким уровнем свТ4 по отношению к ХГЧ), в частности для АТ-ТПО+ женщин. Однако, учитывая, что концентрация ХГЧ достигает пика на ранних сроках беременности и большинство женщин посещают женскую консультацию во время или после этого периода скорее всего не будет возможности своевременно начать лечение [58, 69].

Из вышеперечисленного следует, что на репродуктивность женщин фертильного возраста оказывает влияние не только гипотироз как таковой, но и разнообразные механизмы аутоаллергии как к щитовидной железе, так и нередко к другим органам.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

В сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование было включено 52 женщины фертильного возраста с аутоиммунным тиреоидитом, проходивших обследование на базе Медицинского центра СПбГУ, обратившихся с жалобами на невозможность зачать ребенка в течение длительного времени с момента планирования беременности.

Критериями включения в исследование являлись:

- Репродуктивный возраст согласно ВОЗ (15-49 лет);
- Наличие гипотироза на фоне подтвержденного лабораторно аутоиммунного тиреоидита до начала лечения левотироксином;
- Отсутствие экстрагенитальной и гинекологической патологии, которая может быть причиной бесплодия.

Критерии исключения:

- Возраст более 49 лет;

- Гинекологические причины бесплодия (например, непроходимость маточных труб, низкий овариальный резерв);
- Отсутствие антитироидных АТ в сыворотке крови.

В процессе работы на основании данных о развитии беременности на фоне проводимого лечения было сформировано 2 группы.

В первую группу было включено 30 женщин, у которых не произошло наступление беременности на фоне проводимой терапии, а во вторую - 22 женщины, у которых произошло наступление беременности, завершившиеся физиологическими родами.

Бесплодие диагностировалось при отсутствии зачатия у женщин с регулярными половыми контактами в течение 1 года, при этом пациентки были заранее обследованы с целью исключения других причин бесплодия. У всех в анамнезе установлен диагноз аутоиммунного тиреоидита согласно критериям Японской тиреодологической ассоциации (ЖТА) 2002 г. на основании пальпаторных данных, характерной эхографической картины щитовидной железы (снижение эхогенности железы и появление выраженных диффузных изменений в виде неомогенности эхограммы), наличия антитироидных аутоантител в крови (АТ к ТПО) и повышения уровня ТТГ более 2,0 мкМЕ/мл.

Все пациентки постоянно получали лечение левотироксином в дозе от 50 мкг до 175 мкг в сутки в зависимости от степени функциональной недостаточности щитовидной железы. При наличии гиперпролактинемии и аденомы гипофиза проводилось лечение препаратами агонистов дофамина (циклодинон, достинекс), безйодными поливитаминами («Элевит», «Супрадин» и др.) и витамином Е. Женщины, имевшие избыточную массу и отягощенную наследственность по сахарному диабету второго типа получали бигуаниды с целью снижения инсулинорезистентности тканей.



При исследовании групп оценивались данные анамнеза жизни, а также антропометрические данные (рост, масса тела) для вычисления индекса Кетле (ИМТ).

## 2.2. Методы исследования

Всем женщинам наряду с общеклиническим обследованием проводилось исследование гормональной функции щитовидной железы. В биохимической лаборатории иммуноферментным методом определялись уровни общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), свободного тироксина (св.Т4), ТТГ, АТ к ТПО, уровни пролактина и тестостерона.

Статистическая обработка полученных результатов и построение диаграмм осуществлялось 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. Для сравнения качественных признаков использовался z-аналог критерия Стьюдента.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие значимых различий или факторных влияний) принимался равным 0,05.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### 3.1. Распределение по возрасту и индексу массы тела

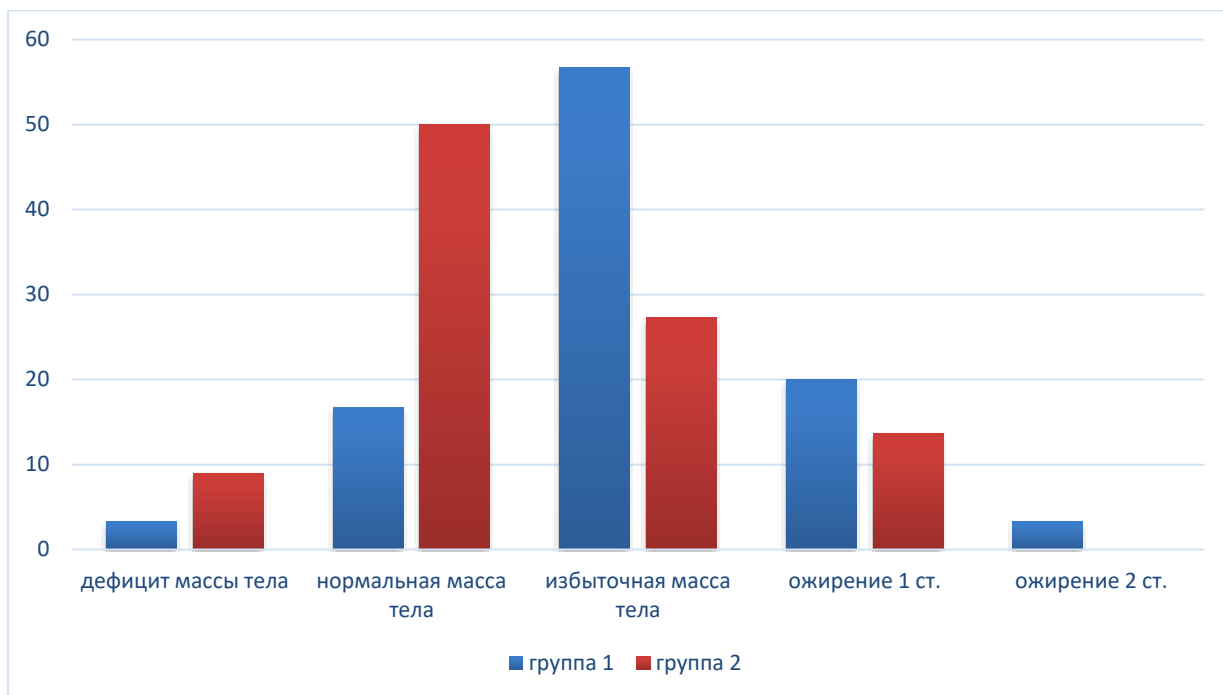
Возраст пациенток в первой группе варьировал от 21 до 49, во второй группе – от 22 до 44 лет. Средний возраст пациенток первой и второй группы составил  $31,4 \pm 1,28$  и  $31,8 \pm 1,24$  лет соответственно. Среди пациенток обеих групп основная часть приходится на долю 30-39 лет.

## Распределение пациенток по возрасту

Возрастные группы, лет		Группа 1	Группа 2	В целом
20-29	Абс. знач., чел.	9	9	18
	%	30	41	35
30-39	Абс. знач., чел.	18	11	29
	%	60	50	55
40-49	Абс. знач., чел.	3	2	5
	%	10	9	10
Итого	Абс. знач., чел.	30	22	52
	%	100	100	100

Распределение пациенток по значению ИМТ

Значение ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		Группа 1	Группа 2 (контроль)	В целом
Дефицит массы тела, <18,5	Абс. знач., чел	1	2	3
	%	3,3	9	6
Нормальная масса тела, 18,5-24,9	Абс. знач., чел	5	11	16
	%	16,7	50	31
Избыточная масса тела, 25,0-29,9	Абс. знач., чел	17	6	23
	%	56,7	27,3	44
Ожирение 1 степени, 30,0- 34,9	Абс. знач., чел	6	3	9
	%	20	13,7	17
Ожирение 2 степени, 35,0- 39,9	Абс. знач., чел	1	0	1
	%	3,3		2
Ожирение 3 степени, ≥40	Абс. знач., чел	0	0	0
	%	0	0	0
Итого	Абс. знач., чел	30	22	52
	%	100	100	100



*Рисунок 1 - Распределение пациенток по ИМТ, %*

При изучении значений ИМТ среди пациенток первой и второй групп было выявлено, что на долю избыточной массы тела приходится 56,7 и 27,3% соответственно (различия достоверно значимы,  $p < 0,05$ ), на долю ожирения 1 степени – 20 и 13,7% соответственно, на долю нормальной массы тела – 16,7 и 50% соответственно (различия достоверно значимы,  $p < 0,05$ ), и, наконец, на долю дефицита массы тела – 3,3 и 9% из двух групп соответственно. Среди пациенток первой группы на долю ожирения 2 степени приходится 3,3% (рис. 1).

### 3.2. Характеристика менструального цикла у обследованных женщин

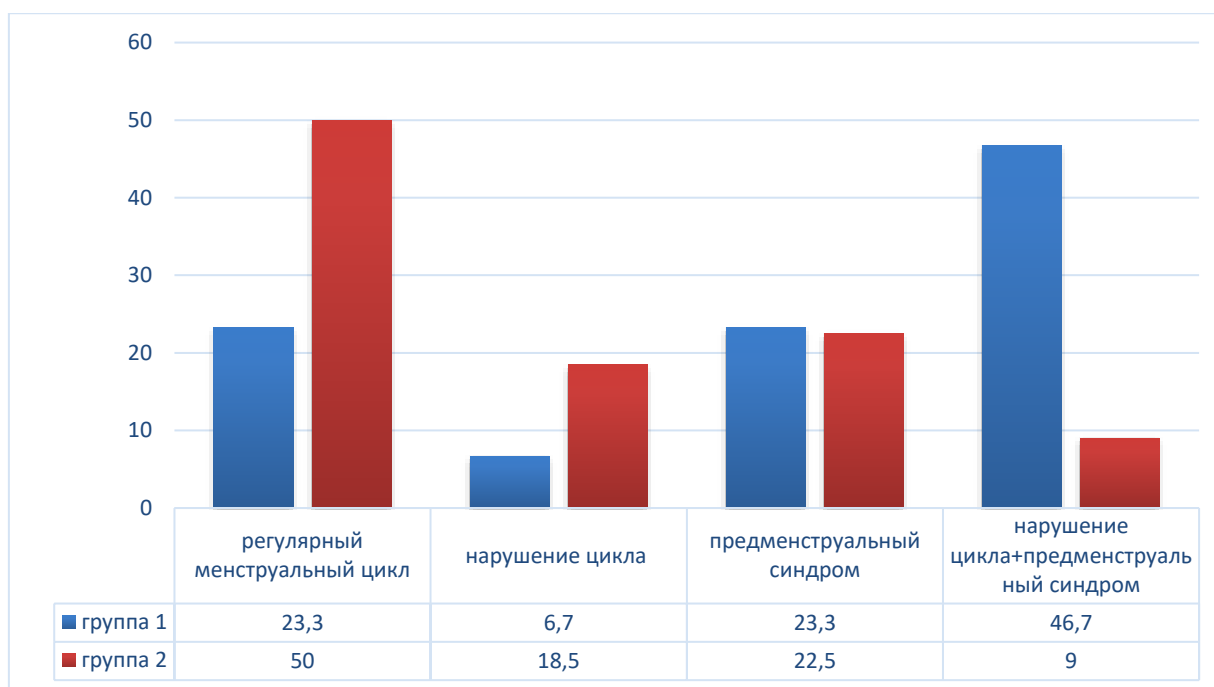
Распределение пациенток по характеристикам менструального цикла (жалобам) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациенток по характеристикам менструального цикла

Показатель	Количество обследованных женщин				В целом	
	Группа 1		Группа 2			
	Абс. знач., чел.	%	Абс. знач., чел.	%	Абс. знач., чел.	%
Нормальный менструальный цикл	7	23,3	11	50	18	35
Нарушения менструального цикла (всего)			4	18,5	6	12
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аменорея</li> <li>• Гиперменорея</li> <li>• Альгоменорея</li> </ul>	2	6,7	1	5		
Предменструальный синдром (всего)			5	22,5	12	23
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мастодиния</li> <li>• Психоэмоциональные симптомы (плаксивость, раздражительность)</li> <li>• Головная боль, мигрень</li> </ul>	7	23,3	2	9		
			3	13,5		
Нарушение менструального цикла + предменструальный синдром	14	46,7	2	9	16	31
Итого	30	100	22	100	52	100

При изучении менструального цикла и его нарушений было выявлено, что среди пациенток 1 группы на долю нарушения менструального цикла и предменструального синдрома приходится 46,7%, на нормальный менструальный цикл и предменструальный синдром - по 23,3% соответственно, только на нарушение менструального цикла – 6,7%. Среди 2 группы на долю пациенток больше всего приходится на нормальный менструальный цикл, что составляет 50%, только предменструальный синдром - 22,5%, только нарушение менструального цикла – 18,5% и, наконец, меньше всего - нарушение менструального цикла и предменструальный синдром – 9% (различия статистически значимы,  $p < 0,05$  – рис. 2).



*Рисунок 2 - Распределение пациенток по характеристике менструального цикла, %*

### 3.3. Характеристика экстрагенитальной патологии

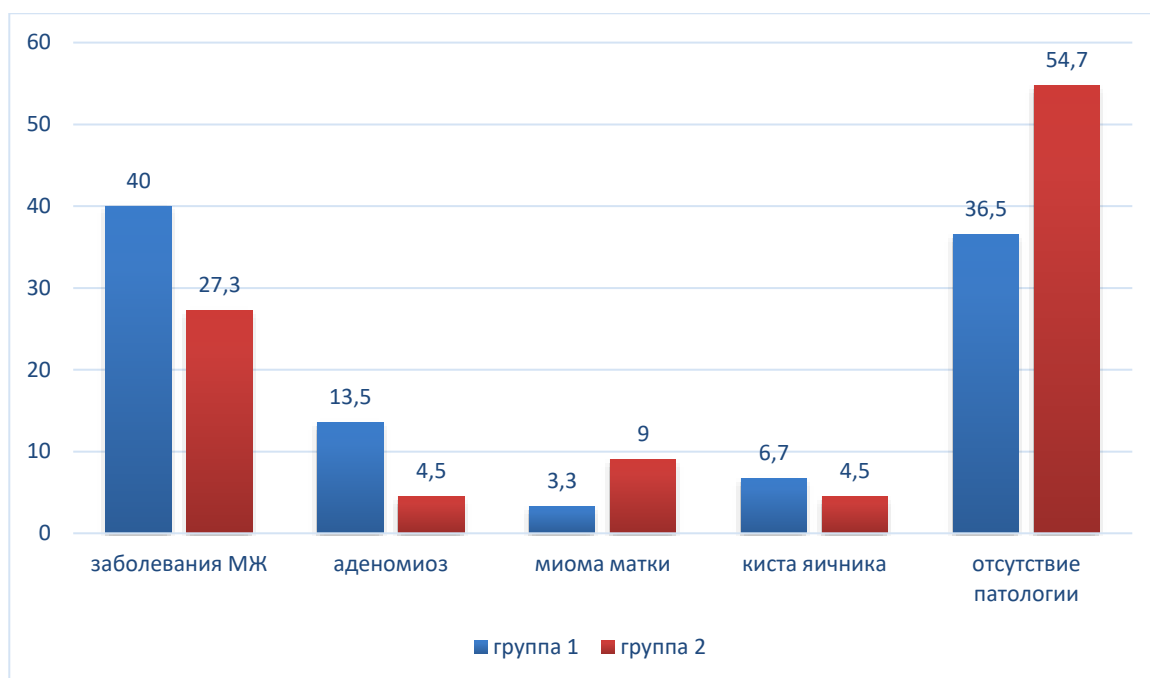
Распределение пациенток обеих групп по экстрагенитальной патологии представлена в таблице 4.

Таблица 4

Распределение пациенток по сопутствующей экстрагенитальной патологии

Показатель	Группа 1		Группа 2 (забеременевшие)		В целом	
	Абс. знач., чел.	%	Абс. знач., чел.	%	Абс. знач., чел.	%
Доброкачественные заболевания молочных желёз	12	40	6	27,3	18	35
Аденомиоз	4	13,5	1	4,5	5	10
Миома матки	1	3,3	2	9	3	5,5
Киста яичника	2	6,7	1	4,5	3	5,5
Отсутствие патологии	11	36,5	12	54,7	23	44
Итого	30	100	22	100	52	100

При изучении экстрагенитальной патологии было выявлено, что среди пациенток 1 и 2 группы на долю доброкачественных заболеваний молочных желёз приходится 40 и 27,3% соответственно, на долю аденомиоза – 13,5% и 4,5% соответственно, на долю миомы матки – 3,3 и 9% соответственно, на долю кисты яичника – 6,7 и 4,5% соответственно, и, наконец, на долю отсутствия патологии – 36,5 и 54,7% для 1 и 2 группы соответственно. Статистически значимых различий признаков между двумя группами выявлено не было,  $p > 0,05$  (рис. 3).



*Рисунок 3 - Распределение пациенток по экстрагенитальной патологии, %*

### 3.4. Сравнение уровней св.Т3, св.Т4, ТТГ, тестостерона, пролактина и АТ к ТПО между двумя группами

Средний уровень свободного Т3 в первой группе составил  $3,3 \pm 0,48$  нмоль/л и  $3,7 \pm 0,33$  нмоль/л – во второй, уровень различия между двумя признаками статистически не значим,  $p > 0,05$  (рис. 4). Средний уровень свободного Т4 в первой и второй группах составил  $15,29 \pm 0,68$  нмоль/л и  $14,78 \pm 2,85$  нмоль/л соответственно, уровень различия между двумя признаками статистически не значим,  $p > 0,05$  (рис. 5). Средний уровень ТТГ в первой группе составил  $2,8 \pm 0,79$  мМЕ/л, а во второй –  $1,67 \pm 0,26$  мМЕ/л, уровень различия между двумя признаками статистически не значим,  $p < 0,05$  (рис. 6).

Средний уровень пролактина в первой группе составил  $469,70 \pm 58,08$  мМЕ/мл, а во второй –  $331,25 \pm 29,69$  мМЕ/мл, уровень различия между двумя признаками статистически значимы,  $p = 0,03$  (рис. 7).



Средний уровень свободного тестостерона в первой группе составил  $1,87 \pm 0,34$  нг/мл, во второй группе –  $1,04 \pm 0,21$  нг/мл, уровень различия между двумя признаками статистически значимы,  $p=0,04$  (рис. 8).

Средний уровень АТ к ТПО в сыворотке женщин первой группы составил  $20,2 \pm 3,8$  Ед/мл, а во второй –  $5,7 \pm 1,3$  Ед/мл, уровень различия между двумя признаками статистически значим,  $p=0,001$  (рис. 9).

Таким образом, в ходе анализа данных между двумя группами были выявлены статистически значимые различия в уровнях пролактина, свободного тестостерона и АТ к ТПО.

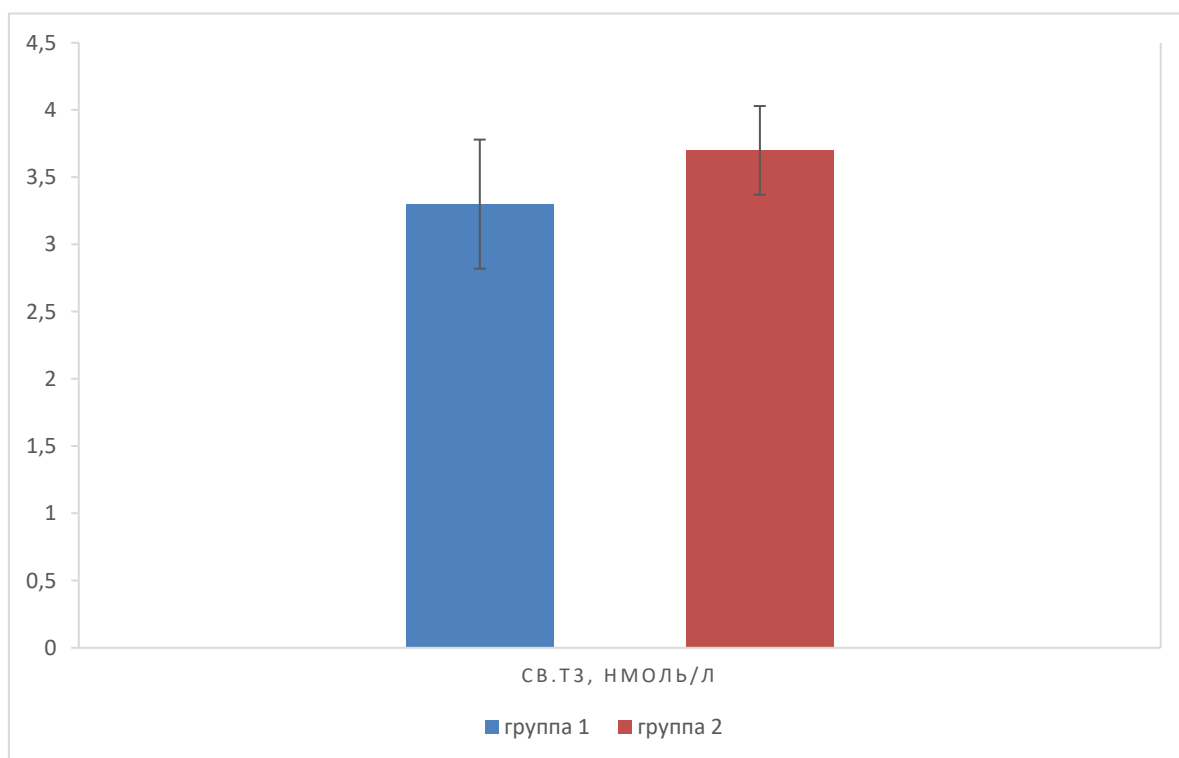


Рисунок 4 - Уровень св.ТЗ в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), нмоль/л ( $p > 0,05$ )

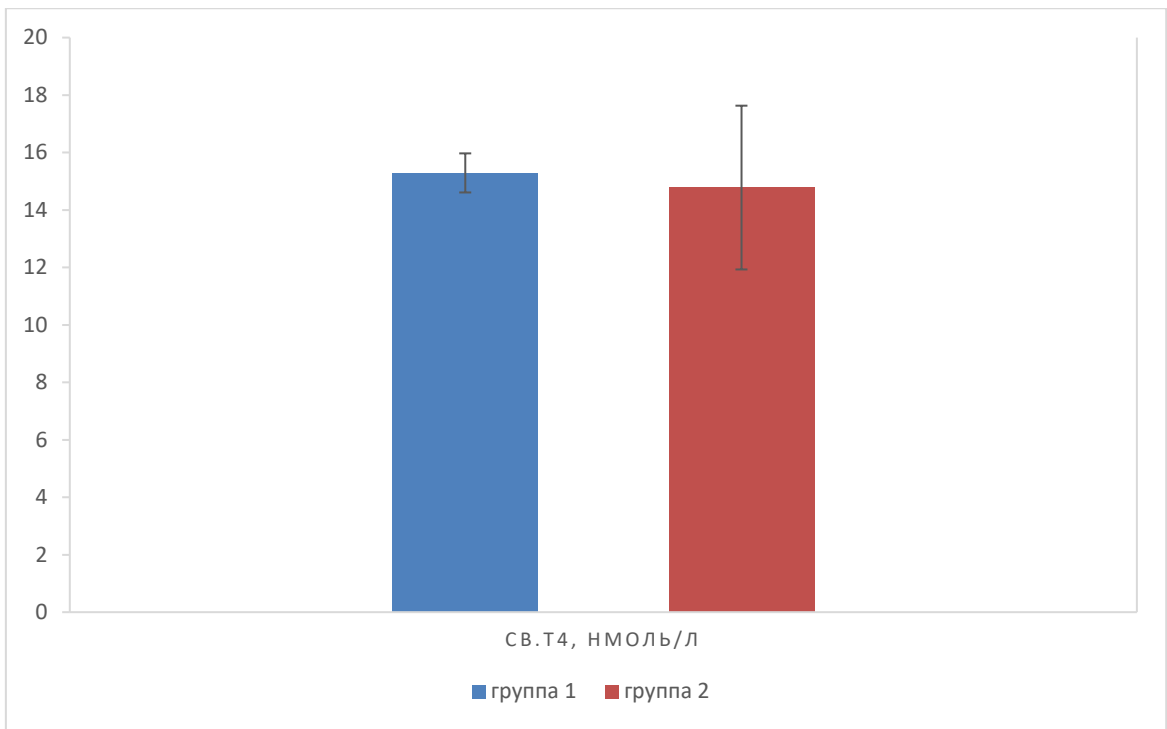


Рисунок 5 - Уровень св.Т4 в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), нмоль/л ( $p > 0,05$ )

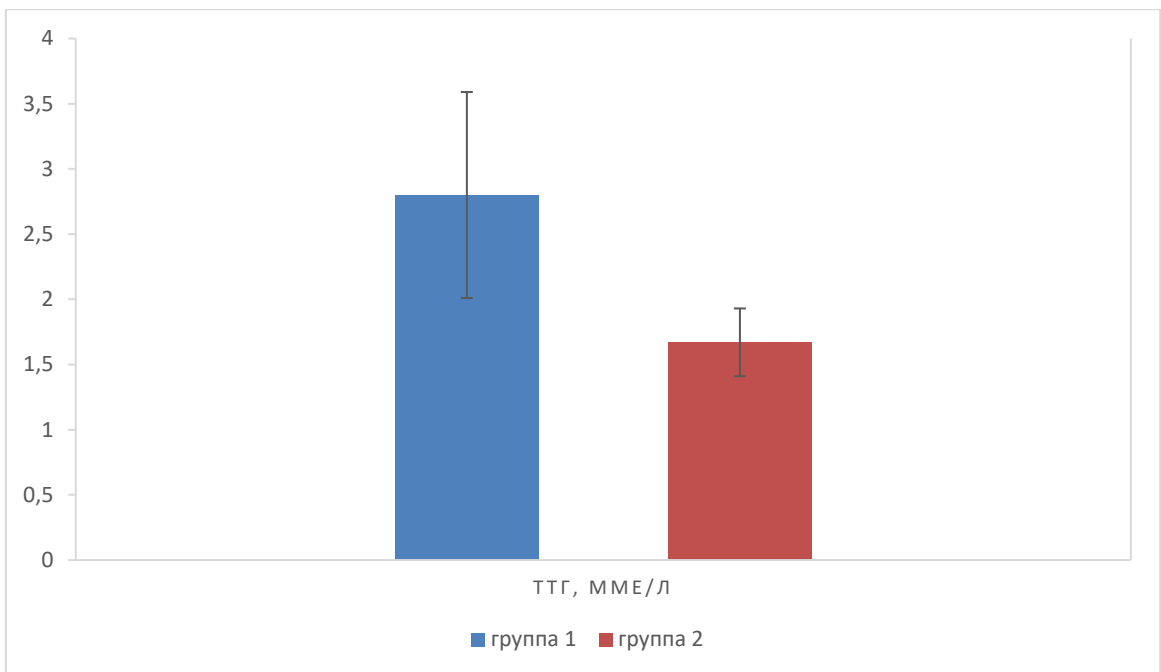
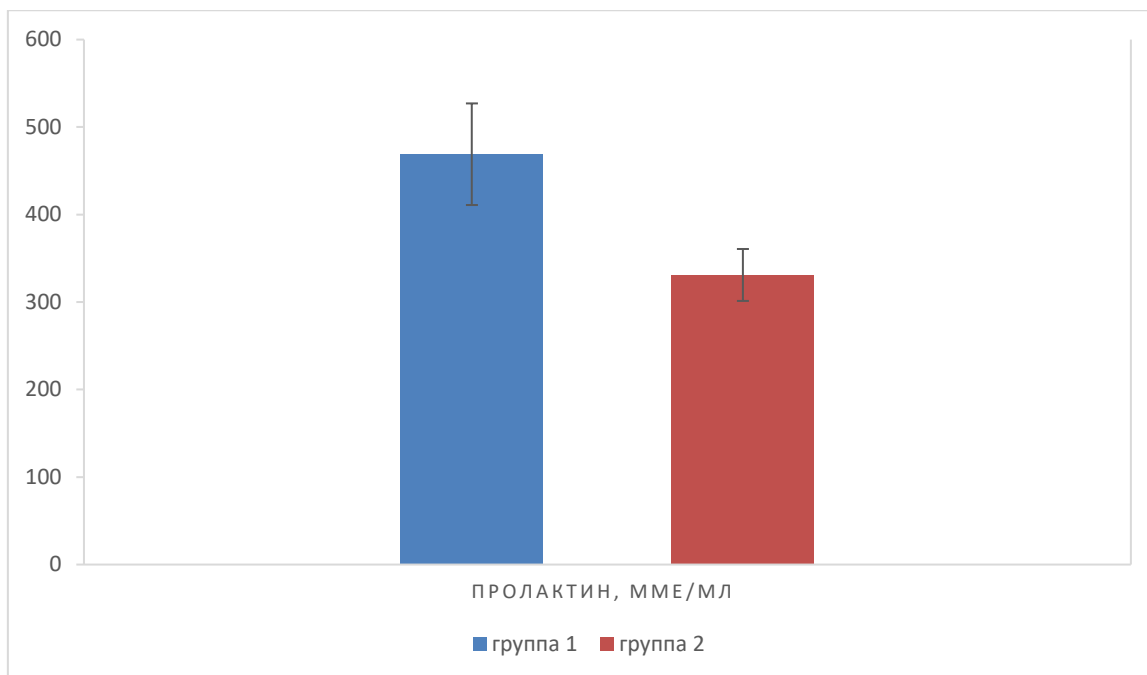
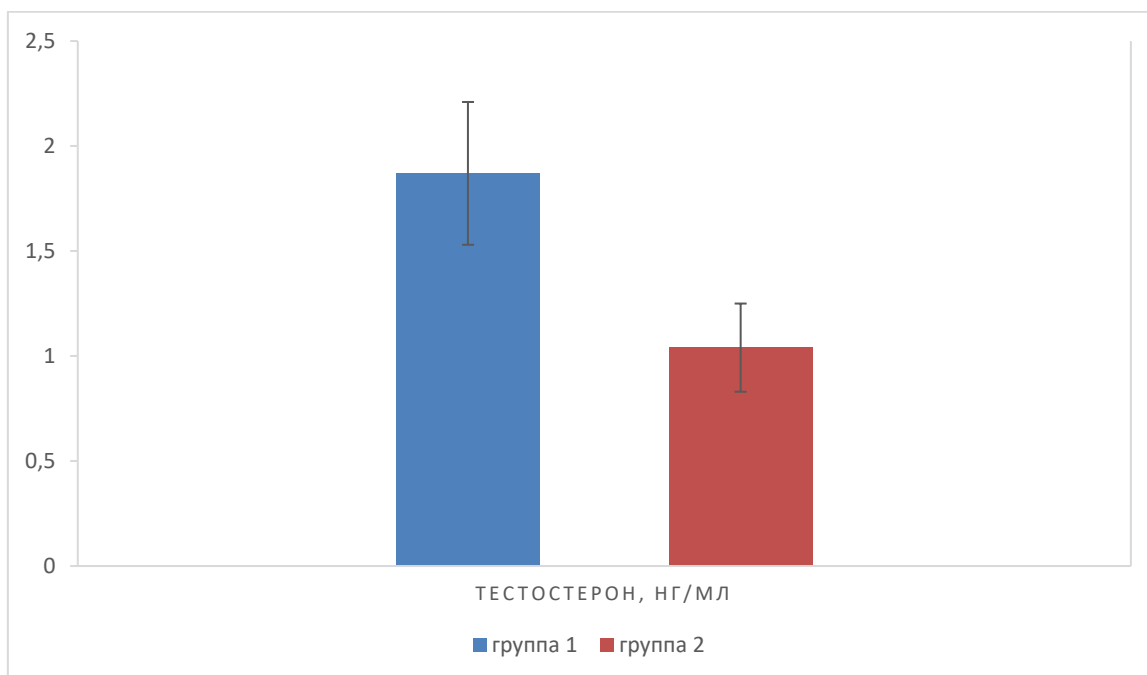


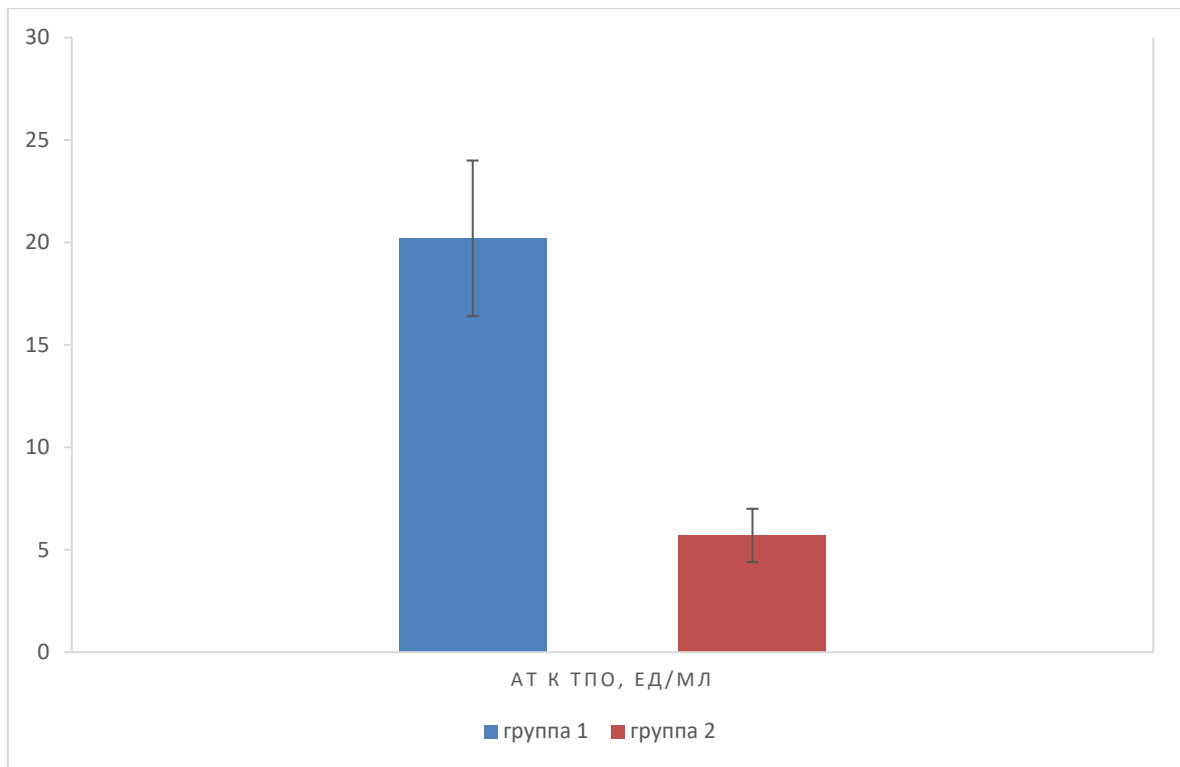
Рисунок 6 - Уровень ТТГ в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), мМЕ/л ( $p > 0,05$ )



*Рисунок 7 - Уровень пролактина в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), мМЕ/мл ( $p=0,03$ )*



*Рисунок 8 - Уровень тестостерона в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), нг/мл ( $p=0,04$ )*



*Рисунок 9 - Уровень АТ к ТПО в группах без (группа 1) и с зачатием (группа 2), Ед/мл ( $p=0,001$ )*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Демографическая ситуация в развитых странах является одной из наиболее важных проблем современного общества в виду роста частоты бесплодия в браке.

Одной из наиболее частых причин женского бесплодия являются эндокринопатии, в том числе гипотироз. Аутоиммунные процессы и гипофункция щитовидной железы оказывают разностороннее влияние как на гормональную функцию женщины фертильного возраста, так и непосредственно на процессы имплантации, развития и вынашивания эмбриона и, впоследствии, – плода. Так, наличие гипотироза, наиболее частой причиной которого является АИТ, приводит к развитию: гиперпролактинемии, нарушению образования ЛГ, половых гормонов, нарушению овогенеза и процессов имплантации, вторичного поликистоза яичников и гиперандрогенемии [43-47]. Антитела к щитовидной железе, в свою очередь, способны напрямую связываться с плацентарными и трофобластными антигенами, блокировать рецепторы ЛГ в желтом теле, ингибировать действие ХГЧ, а также связываться с экспрессируемыми в норме в эндометрии рецепторами к ТТГ, ТПО и ТГ [63-68].

Целью данной работы являлось изучение причин бесплодия и способов его лечения у женщин фертильного возраста с аутоиммунным тиреоидитом. Основные задачи заключались в определении функции щитовидной железы путем детекции тиреоидных и половых гормонов в сыворотке крови пациенток, а также определение напряженности аутоиммунных процессов против клеток щитовидной железы с помощью определения титра антитироидных антител.

В основе сплошного нерандомизированного ретроспективного исследования лежит анализ данных амбулаторных карт 52 пациенток детородного возраста с аутоиммунным тиреоидитом и бесплодием. В ходе исследования на основании данных о развитии беременности на фоне

проводимого лечения пациентки были разделены на две группы. В первую группу было включено 30 женщин у которых не произошло наступление беременности на фоне проводимой терапии, а во вторую (группа контроля) - 22 женщины, у которых произошло наступление беременности, завершившиеся физиологическими родами.

Между двумя группами сравнивались средние уровни тироидных гормонов (св.Т3, св.Т4, ТТГ), пролактина, тестостерона и АТ к ТПО с дальнейшей оценкой достоверности различий между двумя признаками с использованием критерия Стьюдента ввиду нормального распределения выборок.

В ходе исследования были получены важные результаты, указывающие на наличие системных нарушений, обусловленных наличием гипотироза на фоне АИТ, и их возможную связь со способностью забеременеть.

Так, было выявлено, что в группе женщин, не сумевших забеременеть, достоверно выше уровни пролактина и тестостерона в сыворотке крови, а также – уровень антител к тиропероксидазе. Кроме того, частота избыточной массы тела в той же группе была достоверно выше по сравнению со второй группой. Всё вышеперечисленные как по отдельности, так и в совокупности может оказывать влияние на фертильность женщин.

Возможными способами решения сложившейся ситуации являются выявление клинического и субклинического гипотироза, а также носительства антитироидных антител у женщин с назначением своевременного адекватного лечения, определение наличия в сыворотке крови АТ к ТПО (исключение их носительства), а также – исключение наличия вторичной гиперпролактинемии и андрогенемии и их коррекция медикаментозными препаратами. Важно отметить, что главным компонентом лечения таких больных является назначение адекватных доз левотироксина, так как нормализация уровней тироидных гормонов приводит к снижению

гиперпролактинемии, выработке нормального количества ТТГ и улучшению детородной функции женщин с АИТ [70].

Таким образом, снижение способности к зачатию и вынашиванию у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом может быть обусловлена не только недостаточностью гормонов щитовидной железы, но и вторичными нарушениями гормонального фона, такими как гиперпролактинемия и андрогенемия, а также – высоким уровнем аутоантител. Следовательно, этому стоит уделять особое внимание при диагностическом поиске причин женского бесплодия и его лечении.

## **ВЫВОДЫ**

- 1) При аутоиммунном тиреоидите самой значимой причиной как первичного, так и вторичного бесплодия, являются гипотироз, вторичная гиперпролактинемия и сопровождающий её андрогенизм;
- 2) Лечение женщин с бесплодием при АИТ адекватными дозами тиреоидных гормонов в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, бромокриптин и др.) позволяет в значительном числе случаев добиться наступления и пролонгирования беременности (в наших наблюдениях – у 42,3% пациенток);
- 3) Уровни пролактина, тестостерона и АТ к ТПО были достоверно выше в группе женщин, у которых не наступила беременность;
- 4) Уровни св.Т3 и св.Т4 значимо не различались между исследованными группами, однако уровень ТТГ достоверно был выше в группе без наступления беременности, что сопровождалось более выраженными гиперпролактинемией и андрогенизмом;
- 5) При наличии у женщины бесплодия неясного генеза необходимо исследовать функцию щитовидной железы и уровень пролактина с целью диагностики аутоиммунного тиреоидита и вторичной гиперпролактинемии с андрогенизмом.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.who.int/ru> - официальный сайт ВОЗ.
2. Михайлова С. В., Зыкова Т. А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 123. – №. 8.
3. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте / Б.И. Медведев и др. //Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 97–102.
4. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей //М.: РКИ Соверо пресс. – 2002. – Т. 7
5. Перминова, С. Г., Ибрагимова, М. Х., Назаренко, Т. А., Каширова, Т. В., Фадеев, В. В. Бесплодие и гипотиреоз //Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3. – №. 2. – С. 65-75.
6. Мельниченко Г.А. (ред.). *Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей.* - М.: - Эндокринологический научный центр РАМН, 2003.
7. Kumar, A., Khatuja, R., & Mehta, S. Thyroid dysfunction during pregnancy and in postpartum period: treatment and latest recommendations //Archives of gynecology and obstetrics. – 2014. – Т. 289. – №. 5. – С. 1137-1144.
8. Никонова, Л. В., Давыдчик, Э. В., Тишковский, С. В., & Гадамская, В. И. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №. 1 (53).
9. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов) – 2-е изд. - СПб.: – ЭЛБИ-СПб, 2001. - 688 с.: ил.
10. Дедов И.И, Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство – М.: ГЭОТАР, 2012.

11. Клиническая эндокринология: руководство / под ред. Н.Т. Старковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер, 2002. – 576 с.
12. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
13. Wiersinga W. M., Braverman L. E. Iodine-induced thyroid disease //Diseases of the Thyroid. – Humana Press, Totowa, NJ, 2003. – С. 347-362.
14. Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. / Под ред. А. Ш. Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 — 384 с: ил.
15. Mincer D. L., Jialal I. Hashimoto Thyroiditis //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2018.
16. Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – №. 2.
17. Строев, Ю. И., Чурилов, Л. П., Садов, С. А., Муджикова, О. М. О дефиците массы тела у современного молодого поколения //Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2007. – Т. 2. – №. 1.
18. Badenhop, K., Schwarz, G., Walfish, P. G., Drummond, V., Usadel, K. H., & Bottazzo, G. F. Susceptibility to thyroid autoimmune disease: molecular analysis of HLA-D region genes identifies new markers for goitrous Hashimoto's thyroiditis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1990. – Т. 71. – №. 5. – С. 1131-1137.
19. Rayman M. P. *Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease* //Proceedings of the Nutrition Society. – 2018. – С. 1-11.
20. Köhling, H. L., Plummer, S. F., Marchesi, J. R., Davidge, K. S., & Ludgate, M. *The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases* //Clinical immunology. – 2017. – Т. 183. – С. 63-74.

21. Oddie, T. H., Fisher, D. A., McConahey, W. M., & Thompson, C. S. Iodine intake in the United States: a reassessment //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1970. – T. 30. – №. 5. – С. 659-665.
22. Beierwaltes W. H. Iodine and lymphocytic thyroiditis //Bull All India Med Sci. – 1969. – T. 3. – С. 145.
23. Harach, H. R., Escalante, D. A., Oñativia, A., Outes, J. L., Day, E. S., & Williams, E. D. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis //European Journal of Endocrinology. – 1985. – T. 108. – №. 1. – С. 55-60.
24. Rose, N. R., Rasooly, L., Saboori, A. M., & Burek, C. L. Linking iodine with autoimmune thyroiditis //Environmental Health Perspectives. – 1999. – T. 107. – №. suppl 5. – С. 749-752.
25. Champion, B. R., Page, K. R., Parish, N., Rayner, D. C., Dawe, K., Biswas-Hughes, G., ... & Roitt, I. M. Identification of a thyroxine-containing self-epitope of thyroglobulin which triggers thyroid autoreactive T cells //Journal of Experimental Medicine. – 1991. – T. 174. – №. 2. – С. 363-370.
26. Sundick R. S. et al. Thyroiditis induced by dietary iodine may be due to the increased immunogenicity of highly iodinated thyroglobulin //The Thyroid and Autoimmunity. Amsterdam: Elsevier Science. – 1986. – Т. 213.
27. Rasooly L. et al. Iodine is essential for human T cell recognition of human thyroglobulin //Autoimmunity. – 1998. – T. 27. – №. 4. – С. 213-219.
28. Rose N. R. et al. The role of iodine in autoimmune thyroiditis //Critical reviews in immunology. – 1997. – T. 17. – №. 5-6. – С. 511-517.
29. Mahmoud I. et al. Direct toxic effect of Iodide in excess on Iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation //Experimental and molecular pathology. – 1986. – T. 44. – №. 3. – С. 259-271.
30. Кондратьева Л. В., Попкова Т. В. Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите //Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – №. 2.

31. Ruggeri R. M. et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence //European journal of endocrinology. – 2017. – Т. 176. – №. 2. – С. 133-141.
32. Ахметгареева А. Р. и др. Особенности антитироидного аутоиммунитета при болезни Хасимото //Здоровье—основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11. – №. 2.
33. Jasinski J., Eisenbarth G. S., Eisenbarth G. S. Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects. – 2011.
34. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. 2017: 339–351.
35. Максимова А. В. и др. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система //Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011.
36. van den Boogaard E. et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review //Human reproduction update. – 2011. – Т. 17. – №. 5. – С. 605-619.
37. Есина М. М. Система репродукции при гипотиреозе //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2017. – Т. 4. – №. 2.
38. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016: 814-23.
39. Ерофеев Н., Парийская Е. Физиология эндокринной системы. – СПб.: - Litres, 2017.
40. Али Н., Каледина Е.А., Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Тиреоидит Хасимото, гиперпролактинемия и аутоиммунное бесплодие.

- //Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12. - № 2.
41. Contreras P., Generini G., Michelsen H., Pumarino H., Campino C. Hyperprolactinemia and galactorrhea: spontaneous versus iatrogenic hypothyroidism. //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1981. – Т. 53. – №. 5. – С. 1036-1039.
  42. Katevuo K. et al. Computed tomography of the pituitary fossa in primary hypothyroidism. Effect of thyroxine treatment //Clinical endocrinology. – 1985. – Т. 22. – №. 5. – С. 617-621.
  43. Foldes J., Banos C., Lakatos P., Tarjan G. Serum sex hormone-binding globulin levels in thyroid diseases //Orvosi hetilap. – 1990. – Т. 131. – №. 29. – С. 1579-1582.
  44. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. //Clinical endocrinology. – 2000. – Т. 52. – №. 2. – С. 197-201.
  45. Wakim A.N., Polizotto S.L., Buffo M.J., Marrero M.A., Burholt D.R. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. //Fertility and sterility. – 1993. – Т. 59. – №. 6. – С. 1187-1190.
  46. Goldman S., Dirnfeld M., Abramovici H., Kraiem Z. Triiodothyronine (T3) modulates hCG1regulated progesterone secretion, cAMP accumulation and DNA content in cultured human luteinized granulosa cells. //Molecular and cellular endocrinology. – 1993. – Т. 96. – №. 1-2. – С. 125-131.
  47. Maruo T., Matsuo H., Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. //European Journal of Endocrinology. – 1991. – Т. 125. – №. 1. – С. 58-66.
  48. Cramer D.W., Sluss P.M., Powers R.D., McShane P., Ginsburgs E.S., Hornstein M.D., Vitonis A.F., Barbieri R.L. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and

- thyroid function? //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2003. – T. 20. – №. 6. – C. 210-215.
49. Korevaar Tim IM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. //Thyroid. – 2018. – T. 28. – №. 10. – C. 1349-1358.
50. Rae MT, Gubbay O, Kostogiannou A, et al. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells. //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – T. 92. – №. 1. – C. 322-327.
51. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, et al. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. //Endocrinology. – 1999. – T. 140. – №. 4. – C. 1783-1788.
52. Thangaratinam Sh., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. //Bmj. – 2011. – T. 342.
53. Stagnaro-Green A., Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – T. 18. – №. 2. – C. 167-181.
54. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. //American journal of reproductive immunology. – 2001. – T. 45. – №. 2. – C. 72-77.
55. Poppe, K., Glinoeer, D., Tournaye, H., Devroey, P., Van Steirteghem, A., Kaufman, L., & Velkeniers, B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – T. 88. – №. 9. – C. 4149-4152.
56. Roberts, J., Jenkins, C., Wilson, R., Pearson, C., Franklin, I. A., MacLean, M. A., ... & Walker, J. J. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of

- thyroid antibodies //European journal of endocrinology. – 1996. – T. 134. – №. 1. – C. 84-86.
57. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Thyroid Antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. //*Clinical Endocrinology. Metabase.* – 2011. – T. 96. - №. 6.
58. He, H., Jing, S., Gong, F., Tan, Y. Q., Lu, G. X., & Lin, G. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. //*Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – T. 55. – №. 2. – C. 159-165.
59. Haixia Liu, Zhongyan Shan, Chenyan Li, Jinyuan Mao. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. //*Thyroid.* – 2014. – T. 24. – №. 11. – C. 1642-1649.
60. Chunyu Huang, Peiyan Liang, Lianghui Diao, Cuicui Liu, Xian Chen, Guangui Li et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity t cells in women with repeated implantation failure. //*International journal of environmental research and public health.* – 2015. – T. 12. – №. 9. – C. 10352-10361.
61. Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease associated pregnancy loss. *Clin. Rev.* //Clinical reviews in allergy & immunology. – 2010. – T. 39. – №. 3. – C. 176-184.
62. Zhong, Y. P., Ying, Y., Wu, H. T., Zhou, C. Q., Xu, Y. W., Wang, Q., ... & Li, J. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer //*International journal of medical sciences.* – 2012. – T. 9. – №. 2. – C. 121.
63. Ticconi C., Giuliani E., Veglia M., Pietropolli A., Piccione E., Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. //*American Journal of Reproductive Immunology.* – 2011. – T. 66. – №. 6. – C. 452-459.

64. Мовсесян М. Х., Торосян А. О. Взаимоотношения антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину с системой хорионического гонадотропина человека и их роль в невынашивании беременности //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2017. – Т. 4. – №. 3.
65. Meena M., Chopra S., Vanita Jain, Nee lam Agg. The effect of antithyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women. //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. – 2016. – Т. 10. – №. 9.
66. Korevaar T.I.M., Steegers E.A.P., Pop V.J., Broeren M.A., Chaker L., de Rijke Y.B. et al Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to hCG: two population-based prospective cohort studies. //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Т.102. - №. 1. – С. 69-77.
67. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. //Gynecological Endocrinology. – 2008. – Т. 24. – №. 11. – С. 649-655.
68. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Negro R., Tarlatzis B.C. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. //European Journal of Endocrinology. – 2010. – Т. 162. – №. 4. – С. 643-652.
69. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzis B.C., Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. //Medical Hypotheses. – 2009. – Т. 73. – №. 6. – С. 1060-1062.
70. Dhillon-Smith, R. K., Middleton, L. J., Sunner, K. K., Cheed, V., Baker, K., Farrell-Carver, S., ... & Ghobara, T. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception //New England Journal of Medicine. – 2019.



## ПРИЛОЖЕНИЯ

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Али Н., **Каледина Е.А.**, Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Тиреоидит Хасимото, гиперпролактинемия и аутоиммунное бесплодие // Здоровье-основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12. – №. 2. – С. 559-565.
2. Али Нурин, **Каледина Е.А.** Динамика клинико-лабораторных показателей у больных тиреоидитом Хасимото с гиперпролактинемией при лечении левотироксина 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.
3. **Каледина Е.А.**, Али Н. Аутоиммунный тиреоидит 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.
4. Churilov L., Stroeve 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.
5. Stroeve 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.
6. Чурилов Л. П., Строев Ю. И., **Каледина Е. А.**, Петяева А. В., Али Н. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет // Клиническая патофизиология. 2018. – Т. 24. - №. 3. – С. 27-39.

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, ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ  
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. Stroev, 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 обзаванном 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 пролактоиогенны. 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 возникает 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 диабете 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, тирондных 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 показания для обследования с помощью МРТ, а нужно ориентироваться на клинические проявления гиперпролактинемии, особенно на мастодинию, 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 тиреоидных 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 тиреоидными 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 тиреоидитом 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 акридонacetатом (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 вызвала 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. Антитиреоидные аутоантитела также могут приводить к невынашиванию и развитию самопроизвольных абортов. Все это позволяет говорить об аутоиммунном

бесплодия 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 –  $31,9 \pm 0,7$  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  $2,76 \pm 0,61$  мкЕД/мл, св. Т3 –  $3,46 \pm 0,29$  нМ/л, св. Т4 –  $4,74 \pm 1,37$  нМ/л, что свидетельствовало о наличии гипофункции щитовидной железы. Уровень пролактина составил у них в среднем –  $340,87 \pm 28,24$  мЕД/мл, уровень тестостерона –  $1,86 \pm 0,4$  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. Al<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.