

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

Кафедра патологии

Допускается к защите:

заведующий кафедрой

к.м.н., доцент Чурилов Л.П.

«25» май 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ,
АНДРОГЕНИЗМ, АЛОПЕЦИЯ**

Выполнила студентка

14.С07-м (607) группы

Мамбетова Фаризат Мухамедовна

Научный руководитель:

профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент

Строев Юрий Иванович

Санкт - Петербург

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1. Волосы как придатки кожи. Их строение и функция.....	6
1.2. Возрастные и половые различия волосяного покрова и их причины.....	9
1.3. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и гипотироз.....	15
1.4. Современные методы лечения алопеции у женщин.....	19
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	21
2.1. Материал исследования.....	21
2.2. Методы исследования.....	21
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	22
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	23
ВЫВОДЫ.....	34
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	35
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	36
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	42

Список используемых сокращений

- АД — артериальное давление
- АИТ — аутоиммунный тиреоидит
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АПК — антигенпредставляющие клетки
- АТ к ТГ — аутоантитела к тироглобулину
- АТ к ТПО — аутоантитела к тиропероксидазе
- ВНС — вегетативная нервная система
- ДГТ — дигидротестостерон
- ДГЭА — дигидроэпиандростерон
- ИЛ-12 — интерлейкин 12
- ИМТ — индекс массы тела
- ИФН γ — индуцируемый белок
- КЗ — кортизол
- ОТ — окружность талии
- ПРЛ — пролактин
- Т3 — трийодтиронин
- Т4 — тироксин (тетрайодтиронин)
- ТС — тестостерон
- ТТГ — тиреотропный гормон
- ФНО α — фактор некроза опухоли-альфа
- ЭКГ — электрокардиограмма
- Ca $^{++}$ — ионизированный кальций
- HbA1c — гликированный гемоглобин
- Mg — магний
- P — фосфор

Введение

Алопеция (от греч. alopech — лиса; выпадение волос, как у линяющей лисы) — полное или частичное выпадение или поредение волос, чаще на голове, реже на других частях тела. [54]. Согласно современным данным, доля пациентов, обращающихся в лечебно-косметологические учреждения по поводу выпадения волос, составляет 8% от общего контингента лиц с дерматологической патологией. [55].

Первые признаки здоровья и благополучия такие как волосы, цвет кожных покровов, состояние ногтевых пластин, могут говорить о различных патологиях или о недостатке витаминов и минералов. Так же на сегодняшний день когда появляются все новые техники и инструменты измеряющие наличие у человека тех или иных отклонений от нормы здоровья не стоит забывать обращать пристальное внимание на внешние проявления, которые и заставляют задуматься о наличии нарушений в организме.

Не зная причину своего состояния, после тщетных попыток лечения у косметологов и трихологов у данного контингента лиц могут развиваться: депрессия, апатия, нежелания выходить в социум. Такое нервное напряжение так же может вызвать усугубление других уже существующих заболеваний.

Цель работы.

Изучить функцию щитовидной железы у женщин с алопецией разной тяжести. Доказать взаимосвязь гипотироза, развивающегося на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), с патологическим уменьшением объема волосяной массы.

Задачи исследования.

1. Изучить функцию щитовидной железы у женщин с патологическим истончением волосяного покрова.
2. Выявить прямое влияние вторичной гиперпролактинемии и андрогенизма на выпадение волос у женщин.

3. Доказать эффективность лечения алопеции у женщин, страдающих с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото, коррекцией уровня гормонов щитовидной железы и лечением вторичной гиперпролактинемии агонистами дофамина.

Научная новизна.

1. Впервые на большом количестве пациенток, страдающих АИТ (475 наблюдений), проведено исследование, позволившее оценить влияние изменений функций щитовидной железы на развитие алопеции и доказать высокую эффективность ее лечения гормонами щитовидной железы.
2. Доказано, что алопеция является одним из кардинальных симптомов дефицита гормонов щитовидной железы и его последствий.

Практическая значимость

Доказано, что всем женщинам с разной степенью алопеции необходимо проводить исследование гормонов щитовидной железы, антитиреоидных аутоантител, пролактина и мужских половых гормонов в целях ранней диагностики гипотироза в исходе аутоиммунного тиреоидита и вторичной гиперпролактинемии с андрогенизмом.

Показано, что при лечении алопеции путем коррекции функции щитовидной железы и гиперпролактинемии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом удастся получить более лучшие результаты, чем использованием исключительно косметологических средств.

Объем и структура работы.

Работа изложена на 56 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных наблюдений, выводов, заключения и приложений.

Работа содержит 4 таблицы и 13 рисунков.

Библиографический указатель включает 58 источников

(25 отечественных и 33 – зарубежных).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Волосы как придатки кожи. Их строение и функция.

В последнее время в литературе появляются интересные данные о связи аутоиммунного тиреоидита Хасимото с андрогинизмом и развитием алопеции. В рамках этого литературного обзора будут рассмотрены вопросы нормальной структуры и функции волос, возрастные и половые различия волосяного покрова и его изменения при различных клинических синдромах. Далее будут затронуты вопросы патогенеза АИТ Хасимото и гипотироза, роль гипотироза в развитии андрогинизма и таким образом алопеции. И наконец, будет освещён вопрос современных подходов в лечении алопеции у больных АИТ Хасимото.

Волосы представляют собой роговые придатки эпидермиса кожи, структурным компонентом которых является белок α -кератин. Правосторонняя α -спираль кератина образует со второй такой же спиралью в левостороннюю суперспираль, которая, в свою очередь, соединяясь с такой же суперспиралью формирует протофибриллу диаметром 3 нм. 8 протофибрилл образуют 10 нм микрофибриллу волоса (Рис.1) [1,2,3].

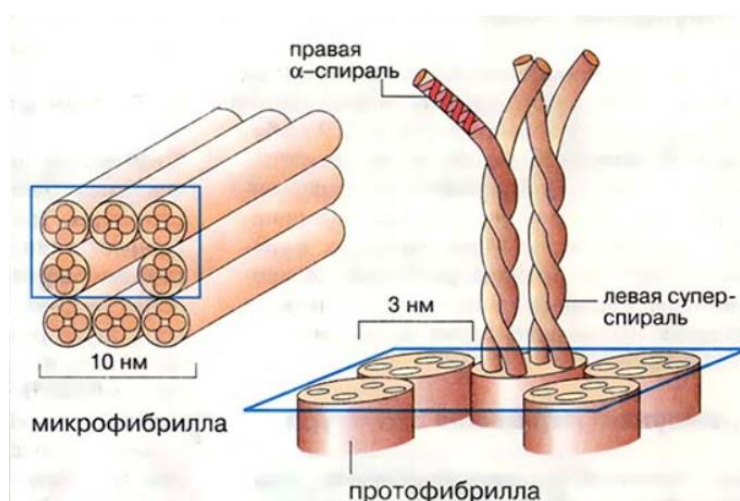


Рисунок 1. Строение волоса [<http://www.drau.ru/article/99.html>].

Волос состоит из корня (волосяного фолликула), который окружён фолликулом, и стержня [1,4]. Корень волоса располагается в дерме и представлен следующими элементами:

- Волосяная луковица – здесь находятся клетки, которые пролиферируют и обеспечивают рост волоса
- Волосяной сосочек – образован сосудами и нервами, обеспечивает трофическую функцию
- Сальная и потовая железы – формируют защитную плёнку и смазку для волос
- Мышца, поднимающая волос (Рис. 2) [5,6].

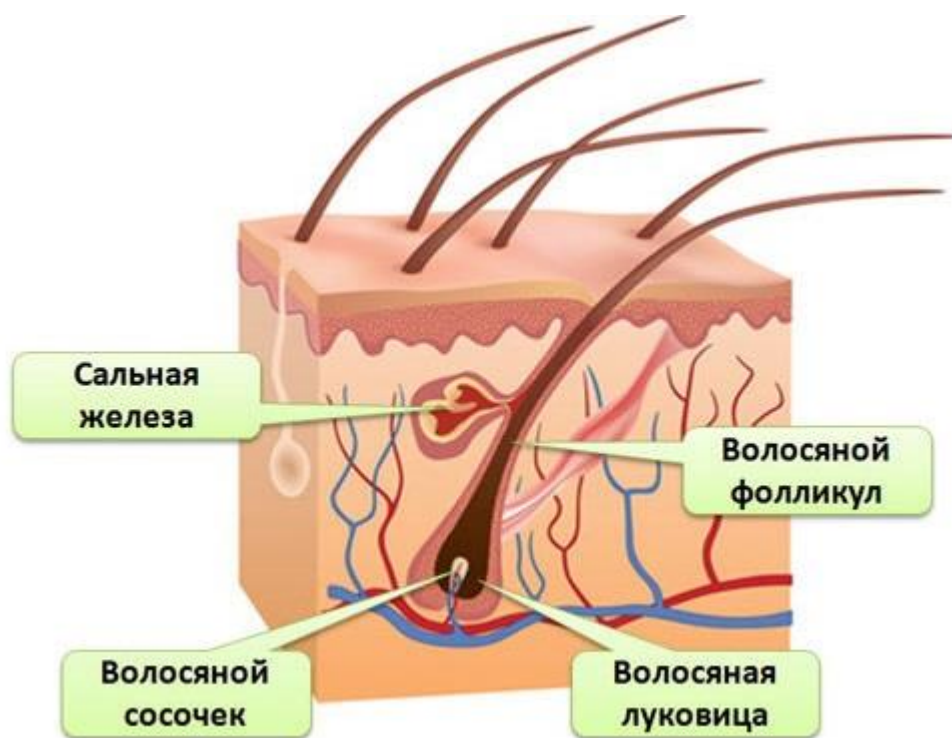


Рис. 2. Элементы корня волоса

[\[https://healthperfect.ru/digidrotestosteron-u-zhenschin.html\]](https://healthperfect.ru/digidrotestosteron-u-zhenschin.html).

Волосяной фолликул претерпевает циклические изменения, т.е. проходит т.н. волосяной цикл, который состоит следующих фаз:

- Анаген – фаза роста волос (от 2-3 месяцев до 3-6 лет)

- Катаген – фаза прекращения роста волос (1-2 недели)
- Телоген – фаза покоя (2-4 месяца), выпадение волоса [3, 7, 8, 9]

Стержень располагается над поверхностью кожи и состоит из следующих слоёв:

- Наружный – кутикула, образована 5-10 слоями ороговевших клеток (роговых чешуек), накладывающихся друг на друга по типу черепицы, выполняет защитную роль, определяет шелковистость и блеск волоса

- Кортикское вещество – кортекс, представлен роговыми чешуйками, здесь располагается кератин, обеспечивающий прочность волоса, и меланин, определяющий цвет волоса

- Мозговое вещество – медулла (сердцевина), образована 2-5 слоями неороговевших клеток, расположенных в виде монетных столбиков и содержащих трихогиалин; считается, что этот слой обеспечивает трофическую и терморегуляционную функции (Рис. 3) [1, 2, 10].

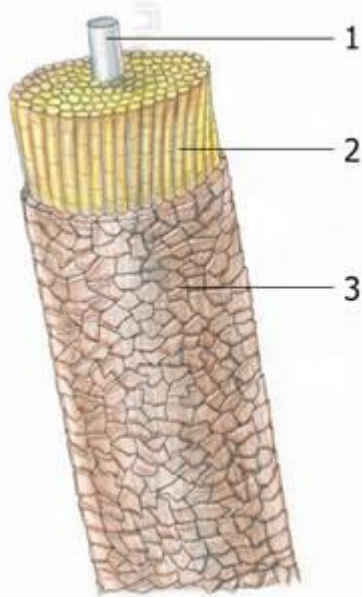


Рисунок 3. Строение стержня волоса: 1 – кортекс, 2- сердцевина 3 – кутикул [<http://www.moltobene.ru/about/sostav-i-stroenie-volosa.php>].

Функции волос:

Терморегуляция – прослойка воздуха в волосах позволяет сохранять тепло или холод. Осязание – пушковые волосы на теле

Защита от пыли, грязи, пота – ресницы, волосы в носу, ушах, брови

Защита от травм – волосы в подмышечной впадине

Эстетическая функция [5,6]

1.2. Возрастные и половые различия волосяного покрова и их причины.

Закладка волосяных фолликулов из экто- и мезодермы начинается ещё в пренатальном периоде [4]. Самые первые волосы имеются на теле человека уже к концу 2-3 месяцев внутриутробной жизни, на 7-8 месяцах появляются пушковые волосы (лануго). Эти волосы располагаются на всём теле, за исключением сосков, ладоней и подошв. Они мягкие, очень тонкие и нежные, без мозгового вещества. С возрастом их количество уменьшается, и уже к 4 месяцу внеутробной жизни они выпадают [8,9].

Смена на детский волосяной покров происходит непосредственно перед рождением, а с наступлением полового созревания появляется терминальный волосяной покров: у девочек - волосы в подмышечных впадинах, на лобке, у мальчиков – в дополнение волосы растут на лице, туловище, конечностях [4].

Половые различия волосяного покрова состоят в том, что у мальчиков волосы растут быстрее и покрывают больше поверхности тела, чем у девочек, а также в преимущественной локализации роста волос (см. выше) [7].

Такие особенности половых и возрастных различий обусловлены нейроэндокринной регуляцией и генетическими факторами. Клетки волосяных фолликул имеют рецепторы к различным гормонам, основными из которых являются андрогены, эстрогены, тиреоидные гормоны, пролактин, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

1.2.1. Влияние нервной системы

Иннервация волосяных фолликулов осуществляется нейронами вегетативной нервной системы (ВНС), отростки которых подходят к ним в составе волосяного сосочка. Часто наблюдается вовлечение ганглиев ВНС при очаговой алопеции. Главную роль в этом играет нарушение трофической функции ВНС. К выпадению волос могут приводить невриты, например, невриты затылочных нервов [11].

1.2.2. Андрогены

Основным андрогеном, регулирующим рост волос, является дигидротестостерон (ДГТ), который образуется из свободного тестостерона под действием фермента 5 α -редуктазы [12,13]. Интересно отметить, что выработка тестостерона и превращение его в ДГТ осуществляется не только эндокринным, но и паракринным путём непосредственно в коже и волосяных фолликулах. Влияние андрогенов на волосяные фолликулы разных типов волос и в разных локализация различается. Так, рост лануго, ресниц и бровей мало зависит от уровня андрогенов, тогда как волосяные фолликулы на лобке и в подмышечной области высоко чувствительны даже к небольшой концентрации ДГТ. В то же время ДГТ подавляет рост волос кожи головы. Такие различия обусловлены особенностями метаболизма тестостерона (т.е. работой фермента 5 α -редуктазы) и чувствительностью рецепторов «на местах». Другой андроген, дигидроэпиандростерон (ДГЭА), также участвует в регуляции роста волос, посредством превращения в коже в эстрогены или другие активные андрогены (Рисунок 4) [14].

Важная роль в развитии алопеции принадлежит рецепторам андрогенов. Как правило, в тех местах, где чаще всего развивается облысение имеется высокая плотность этих рецепторов. Известно, что образование рецепторов андрогенов контролируется генами Xq11-q12, EDA2R, 20p11.22 и 3q26, мутации в которых ассоциированы с развитием андрогенетической алопеции у мужчин [13,14].

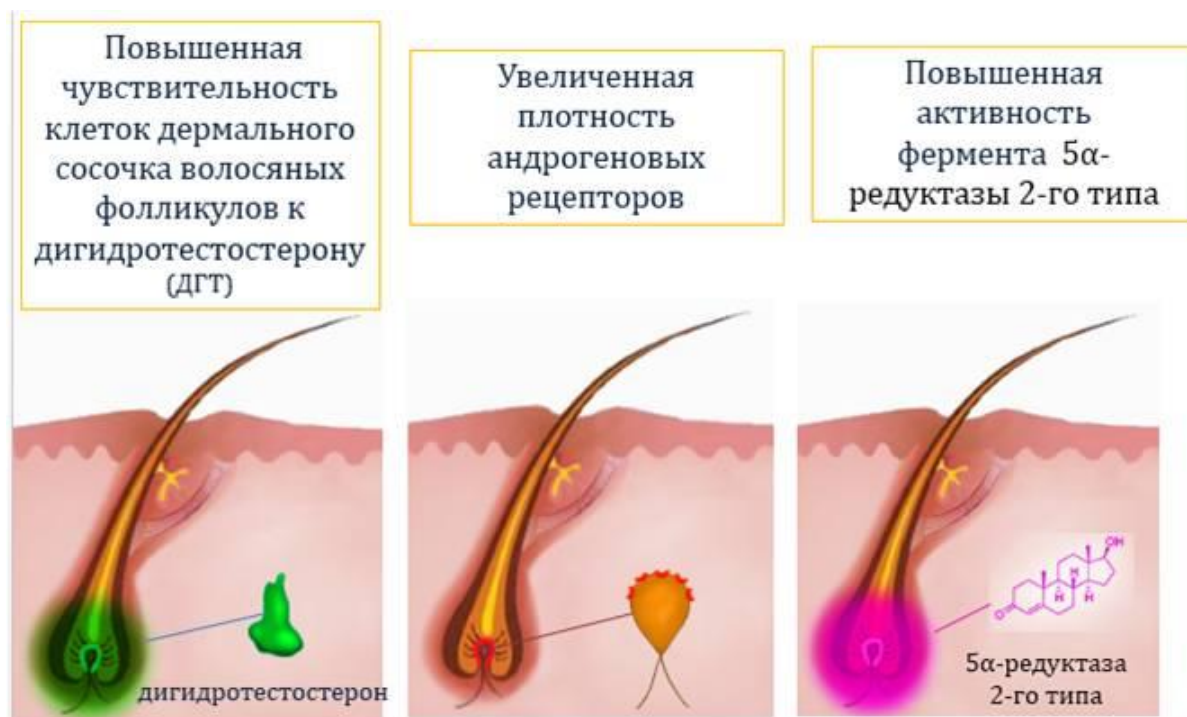


Рисунок 4. Действие андрогенов на волосяной фолликул

[<https://organicwoman.ru/gormony-i-zdorove-volos-chast-1>].

1.2.3. Эстрогены

В волосяных фолликулах присутствуют также β -рецепторы к эстрадиолу с характерными половыми особенностями распределения. Считается, что эстрадиол влияет на анагеновую фазу роста волос и удлиняет её. Важная роль, особенно в развитии женской андрогенетической алопеции, отводится также ферменту ароматазе, которая осуществляет конверсию тестостерона в эстрадиол. Было показано, что блокада этого фермента при лечении рака молочной железы может приводить к развитию алопеции [14].

1.2.4. Тироидные гормоны

Выпадение волос при гипо- или гипертирозе свидетельствует в пользу важной роли тироидных гормонов в регуляции роста волос. Воздействуя через ядерные рецепторы тироксина TR β 1, тироидные гормоны способствуют выживанию волосяных фолликулов. Есть сведения о том, что тироидные гормоны играют важную роль в экспрессии гена hr, мутации которого связаны с развитием безволосости у мышей. В то же время развитие алопеции при

аутоиммунном тиреоидите Хашимото может быть обусловлено не столько становлением гипотироза, а сколько развивающимися при этом изменениями в андрогенном статусе [15,16].

1.2.4. Пролактин

Влияние пролактина на развитие алопеции обусловлено высвобождением андрогенов из коры надпочечников под его влиянием и блокадой продукции гонадотропинов аденогипофизом. В то же время сам пролактин может непосредственно влиять на сальные железы, осуществляя прямое себотропное действие, а также участвовать в регуляции цикла роста волос. Так, при применении препаратов дофаминомиметиков, которые способствуют повышению уровня пролактина, наблюдается усиление телогена, и гиперпролактинемия у женщин сопровождается усиленным выпадением волос [17].

1.2.5. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Выпадение волос часто наблюдается во время стресса, что говорит о вовлечённости гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляцию волосяного цикла. В то же время, первичная и вторичная надпочечниковая недостаточность зачастую сопровождается выпадением волос. На мышинных моделях показано, что действие этих гормонов определяется фазой роста волоса: при их воздействии в фазе анагена провоцируется фаза катагена и наоборот. Кроме того, АКТГ играет важную роль в стимуляции меланогенеза [18, 19, 20].

1.2.6. Генетические факторы

Имеются биологические, этнические и расовые различия в распределении и росте волос. Так, в пределах одной этнической группы, несмотря на сходный уровень андрогенов в крови, темноволосые смуглые женщины и мужчины-европеоиды имеют более выраженный волосяной покров, чем светлокожие блондины и блондинки-европеоиды. В целом для

европеоидов характерен более выраженный рост волос, по сравнению с жителями Азии и негроидами. Облысение у американских индейцев является крайне редкой находкой. Различия могут выявляться даже в пределах одной семьи [11].

1.2.7. Поражение волос при некоторых клинических синдромах

Поражение волос можно обнаружить при аномалиях развития волос, дистрофических процессах, при различных соматических и инфекционных заболеваниях, функциональных нарушениях нервной, иммунной и эндокринной систем. Алопеция – выпадение волос – является одним из социально-значимых заболеваний [21].

Различают врождённые и приобретённые алопеции. К врождённым относятся:

- Синдром Фишера
- Синдром Базана
- Синдром Христа–Сименса–Турена
- Синдром Коннарди–Хюнерманна
- Синдром Кронкайта–Канада и др. [22].

Они обусловлены нарушением закладки волосяных фолликулов, возникают в раннем детстве. Волосы при этом постоянно выпадают, они тонкие и ломкие.

К приобретённым алопециям относятся очаговая, диффузная андрогенетическая, токсическая, травматическая и др [23].

1.2.8. Очаговая(гнездная) алопеция

Это наиболее частая форма алопеции. Она встречается в любом возрасте и у обоих полов. Вначале очаги единичны, имеют округлую форму, формируются, как правило, в затылочной области. В последующем недалеко от первого очага возникают другие очаги, которые сливаются друг с другом. Очаговая алопеция в своём развитии проходит 3 стадии: прогрессивную, стационарную, регрессивную. Прогрессивная стадия характеризуется

выпадением волос не только в очаге, но и в соседних зонах. В стационарной стадии процесс слияния приостанавливается, а затем происходит восстановление нормального роста волос – регрессивная стадия. В регрессивной стадии на месте гнездовой алопеции нередко вырастают совершенно седые волосы [24,25].

1.2.9. Андрогенетическая алопеция

Встречается у представителей обоих полов, у женщин развивается в возрасте 25–30 лет, у мужчин – после пубертатного возраста. У женщин андрогенетическая алопеция развивается с выпадения волос в центрально-теменной области, при этом нет облысения в височной области и над лбом. С возрастом происходит поредение и утончение волос [22, 25, 26, 27].

У мужчин выделяют 5 степеней андрогенетической алопеции:

1-я степень – выпадение волос в височных областях в виде треугольника;

2-я степень – присоединяется выпадение волос в затылочной области и над лбом;

3-я степень – добавляется диффузное выпадение волос в центрально-теменной области;

4-я степень – остаётся лишь небольшой участок волос между лобной и центрально-теменной областями;

5-я степень – тотальная алопеция [28].

1.2.10. Диффузная (симптоматическая алопеция)

Развивается на фоне других заболеваний, может наблюдаться у представителей обоих полов. Связана с нарушенным развитием волосяных фолликулов. Клинически проявляется диффузным выпадением волос любой степени выраженности [22].

1.3. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и гипотироз

Аутоиммунный тиреоидит Хасимото – одна из основных причин развития гипотироза в настоящее время. Данное состояние характеризуется развитием аутоагрессивного продуктивного воспаления, инфильтрации ткани щитовидной железы лимфоцитами, гибелью тироцитов с последующими дегенерацией ткани и компенсаторной регенерацией. В результате снижается продукция гормонов щитовидной железы и развивается состояние гипотироза [29].

Агрессия против собственных клеток щитовидной железы происходит в результате многоступенчатого процесса, в котором участвуют с одной стороны индивидуальные иммунологические особенности предрасположенного организма и с другой стороны воздействие факторов внешней среды [30]. При этом одновременно развиваются как реакции гиперчувствительности замедленного типа, так и реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Антигенпрезентирующие клетки (АПК) – дендритные клетки, макрофаги – под влиянием внешних факторов начинают инфильтрировать ЩЖ, что приводит к гибели тироцитов и высвобождению тироид-специфичных протеинов. Презентуя на своей поверхности эти протеины (после процессинга) Т-клетками, АПК вызывают их пролиферацию, экспансию и направляют их по пути Т-хелперов 1го типа, которые вырабатывают ФНО α , ИФН γ и ИЛ-12. Далее АПК по эфферентным лимфатическим путям попадают в региональные лимфатические узлы, и в них взаимодействуют с аутореактивными В- и Т-лимфоцитами, что приводит к выработке антитироидных аутоантител. В итоге под влиянием клеточного и гуморального звена иммунитета происходит лимфоплазмочитарная инфильтрация ткани щитовидной железы [31, 32, 33].

Развитие гипотироза происходит постепенно. Первоначально пациенты имеют эутиреоидный статус, который поддерживается продукцией ТТГ и более усиленным захватом йода щитовидной железой. Далее длительное время в

организме больного АИТ Хасимото имеется латентный гипотироз, при котором компенсаторно увеличивается переход Т4 в Т3 (концентрация Т4 падает, а Т3 остаётся на нормальном уровне) и повышается уровень ТТГ. Заканчивается процесс формированием манифестного гипотироза, при котором снижаются уровни и Т4, и Т3 [34, 35]. Также в определённые периоды при массивном разрушении тироцитов возможно поступление в кровь большого количества тироидных гормонов с развитием гипертироза (т.н. хаситоксикоз) [33, 36].

Клинически гипотироз проявляется большим спектром разнообразных синдромов, которые условно можно разделить на следующие группы:

1) Гипотермически-обменный синдром: понижение температуры тела, зябкость, замедление обменных процессов, ожирение.

2) Симптомы, связанные с отёчными синдромом: микседема, одутловатость лица, отёчность губ, отпечатками зубов по латеральным краям языка (вследствие отечности языка – симптом Ю.Н. Строева), мягкие отёки конечностей, охриплость голоса из-за отёка подскладочного пространства, снижение слуха из-за отёка слизистой евстахиевой трубы и среднего уха, затруднённое носовое дыхание из-за отёка слизистой носовой полости, скопление жидкости (транссудата) в серозных полостях (гидроперикард, гидроторакс, гидроперитонеум).

3) Синдром поражения сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, возможна диастолическая гипертензия (повышение диастолического АД), гидроперикард и развитие сердечной недостаточности, так называемое микседематозное сердце – брадикардия, низкий вольтаж и отрицательный зубец Т на ЭКГ.

4) Синдром поражения центральной и периферической нервных систем: заторможенность, утомляемость, сонливость днём, тревожные сновидения, ночная бессонница, депрессии, фобии, снижение памяти, парестезии, полиневропатии, снижение сухожильных рефлексов.

5) Синдром поражения эндокринной системы: гиперандрогения, гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, недостаток витамина D.

6) Синдром поражения дыхательной системы: синдром апноэ.

7) Синдром поражения пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, склонность к запору, длительная эвакуация пищи из желудка, дискинезии кишечника, дискинезия желчевыводящих путей, гепатомегалия.

8) Синдром поражения мочевыводящих путей: дискинезии мочевого пузыря, задержка мочи.

9) Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма: масталгия, мастопатия, галакторея, поликистоз яичников (вторичный), нарушения менструального цикла.

10) Синдром поражения кожи и её придатков: желтушность кожного покрова из сниженного разрушения каротина и его накопления в коже, ломкость ногтей, ломкость волос, их выпадение, развитие алопеции, выпадение волос с латеральной части бровей (симптом Леви–Хертога) [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

1.3.1. Женская алопеция при болезни Хасимото как симптом андрогенизма

Нарушение структуры волос их ломкость и сухость обнаруживаются у 90% пациентов с гипотирозом при АИТ, и около одной трети пациентов с болезнью Хасимото страдают от выпадения волос той или иной степени выраженности. Порой выпадение волос является первым и единственным симптомом развивающейся аутоиммунной агрессии в щитовидной железе [43]. Алопеция, развивающаяся при аутоиммунном тиреоидите Хасимото, может быть обусловлена различными причинами. Известно, что тиреоидные гормоны оказывают непосредственное влияние на рост волосяных фолликулов. Тиреоидные гормоны ограничивают запрограммированную смерть клеток волосяных фолликулов, продлевают фазу роста волос, а также регулируют выработку пигмента волос меланина. Кроме того, само

аутоиммунное воспаление и имеющаяся при этом гиперактивация иммунитета могут непосредственно влиять на выпадение волос [34, 37, 43].

Волосы при болезни Хасимото истончаются неравномерно с развитием так называемого бимодального распределения. Такая же картина наблюдается и при андрогенетической алопеции. Отсюда возникла идея влияния развивающегося при АИТ нарушения образования половых гормонов на рост волос у женщин. «Периферический андрогенизм» приводит к тому, что сродство рецепторов волосяных фолликулов к дегидротестостерону и активность 5α -редуктазы области затылка выше, чем остальных участках, и в них формируется больше ДГТ, способствующего выпадению волос [28, 36].

В последнее время получены интересные данные о роли витамина D и его нехватки при болезни Хасимото в развитии алопеции. Kong J. и соавт. показали, что инактивация рецептора к витамину D у человека и мышей приводит к выпадению волос. Иммуномодулирующее действие витамина D позволяет понять роль его недостатка в развитии гнездовой алопеции, поскольку она представляет из себя аутоиммунный процесс, а витамин D способен взаимодействовать с клетками иммунной системы, тем самым влияя на приобретённые и врождённые иммунные механизмы [28, 35].

Выпадение волос при болезни Хасимото носит разнообразный характер. Как правило, это очаговое выпадение с развитием гнездовой алопеции и формированием округлых затылка. Возможно и диффузное выпадение волос вплоть до полного облысения [43].

1.4. Современные методы лечения алопеции у женщин

Лечение алопеции у женщин включает в себя устранение причины, соблюдение общих рекомендаций, медикаментозное лечение и немедикаментозные методы воздействия [44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

1.4.1. Неспецифические рекомендации

Рекомендуется придерживаться режима труда и отдыха, соблюдать молочно-растительную диету, обогащённую витаминами, исключить вредные привычки. Также важно соблюдать гигиену волос и правила ухода за кожей волос и самими волосами. В стационарной стадии алопеции мытьё головы совершается 1 раз в неделю горячей водой с мылом и последующим втиранием настойки красного перца. Крайне нежелательно носить тяжёлые головные уборы, использовать грубые заколки и резинки, оставшиеся волосы нужно расчёсывать бережно, не нанося дополнительного механического повреждения [44].

1.4.2. Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение подразумевает под собой общее влияние на организм и местное влияние непосредственно на залысины. Общее лечение включает в себя приём витаминов, микроэлементов, ноотропов и адаптогенов. Учитывая то, что потеря волос, ведёт за собой к определённым изменениям в эмоциональной сфере (депрессия, тревога), следует дополнить общее лечение приёмом седативных средств. При их неэффективности требуется применение более серьёзных средств под контролем врача-психиатра (антидепрессанты, транквилизаторы и т.д) [45, 46].

В качестве средства местной терапии широко используется 2% раствор миноксидила (регейн). Его наносят на поражённые участки 1-2 раза в сутки от центра к периферии. Следует иметь в виду, что на первом месяце применения миноксидил может усиливать выпадение волос, поскольку стимулирует фазу роста волос и тем самым укорачивает фазу покоя. При тяжёлом течении алопеции показаны топические глюкокортикостероиды: мази элоком, адвантан, локоид. Они наносятся на участки облысения 1 раз в сутки в течение 3-4 недель. Возможно и применение инъекционных форм глюкокортикоидов с их введением непосредственно в кожу головы при тотальной алопеции, а также их назначение per os. В лечении гнездной алопеции применяется

иммунотерапия раствором дифенципрона 2%. Его наносят 1 раз в неделю и оставляют на 48 часов до образования эритемы [45, 47, 48].

При сопутствующей гастроэнтерологической патологии целесообразно применять системную энзимотерапию (флогэнзим, вобэнзим) [49, 50].

1.4.3. Физиотерапевтические процедуры

С целью лечения гнездовой алопеции возможно применение рефлексотерапии с воздействием на определённые точки, находящиеся недалеко от очага. Особую эффективность данная методика продемонстрировала на ранних стадиях облысения. Интересна методика криомассажа с применением жидкого азота, позволяющая восстановить волосы [51].

При рефрактерной алопеции можно проводить общую или локальную ПУВА-терапию с применением фотосенсибилизаторов. В комплексной терапии алопеции используют УФ-облучение и инфракрасный диод (длина волны 904 нм) [46, 51].

1.4.4. Хирургическое лечение

Пересадка волосяных фолликулов с помощью их ауто трансплантации является лишь дополнительным методом борьбы с развивающейся алопецией [52, 53].

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Материал исследования.

Клинической базой для настоящего исследования явилась санкт-петербургская «Клиника семейной медицины – БалтМед Гавань» (главный врач – А. Я. Новиков).

В связи с тем, что выпадение волос на голове для подавляющего большинства мужчин не является катастрофой, как например, для женщин, в наше исследование были включены только лица женского пола, которые впервые пришли на консультацию к эндокринологу сами или по рекомендации других врачей, в частности, врачей-трихологов и нередко – дамских парикмахеров для определения у них эндокринологического статуса и функции щитовидной железы.

2.2. Методы исследования

У всех пациенток выяснялись жалобы, собирался анамнез, в частности, гинекологический и профессиональный. Уточнялось наличие или отсутствие каких-либо известных им заболеваний, в частности, сахарного диабета 2-го типа и страдающих им родственников.

Исследовались антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность талии), индекс массы тела (ИМТ) Кетле (Quetelet), а также выяснялось наличие конституциональных признаков системной дисплазии соединительной ткани по общепринятым критериям [6]. Производился объективный осмотр на предмет выявления симптомов гипо-или гиперфункции щитовидной железы. Тщательно выяснялись трихологический анамнез, характер и степень выраженности алопеции (по жалобам) и предшествующие методы её устранения.

Для выяснения функционального состояния щитовидной железы в плазме крови иммуноферментным методом определялись: уровни тироидных гормонов (св.Т3 и св.Т4), тиротропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), тестостерона (ТС), антитироидных аутоантител – к тироглобулину (АТ к ТГ), к тиропероксидазе (АТ к ТПО), к рецепторам ТТГ; по показаниям в крови исследовались уровни холекальциферола (витамина D3), ионизированного кальция (Ca^{++}), фосфора (P), магния (Mg), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида и инсулина.

В целях оценки состоятельности защитно-приспособительных механизмов пациенток у них рассчитывали индекс ПРЛ/КЗ [56]. Группу сравнения для отдельных показателей составили 25 здоровых женщин Санкт-Петербурга, у которых были исключены заболевания щитовидной железы и гипофизарно-надпочечниковой системы.

Всем пациенткам было проведено ультразвунографическое исследование (УЗИ) щитовидной железы, а по показаниям проводилась магнитно-резонансная томография гипофиза (МРТ) с контрастированием. Показаниями к МРТ гипофиза с контрастированием служили обнаруженные высокие цифры пролактина, жалобы на наличие предменструального синдрома (мастодиния), андрогенизма, патологии молочных желез (фиброаденоматоз, мастопатия, галакторея), нарушений менструального цикла.

2.3. Статистическая обработка полученных данных.

Все изучаемые показатели были введены в программу Microsoft Excel 2010, в которой осуществлялось хранение, редактирование, предварительный статистический анализ данных и подготовка их к проведению анализа. Работа производилась с использованием персонального компьютера.

Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных

ошибок. Достоверность различий оценивали для независимых групп с помощью параметрического t- критерия Стьюдента. Достоверность различий для зависимых групп определяли с помощью параметрического парного критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Корреляционный анализ применялся для выявления количественной и качественной взаимосвязи между переменными. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ как слабые, $0,3 < r < 0,7$ как средние и $r > 0,7$ как сильные. При этом достоверность связи принималась как значимая при t-критерии $\alpha > 0,95$ и $p < 0,05$ [57].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Средний возраст обратившихся к эндокринологу 475 пациенток составил $40,6 \pm 0,6$ года. В возрасте от 6 до 9 лет их было 7, от 10 до 19 – 31, от 20 до 29 – 72, от 30 до 39 – 126, от 40 до 49 – 102, от 50 до 59 – 81, от 60 до 69 – 44, от 70 до 77 лет – 12 (Рис. 5).

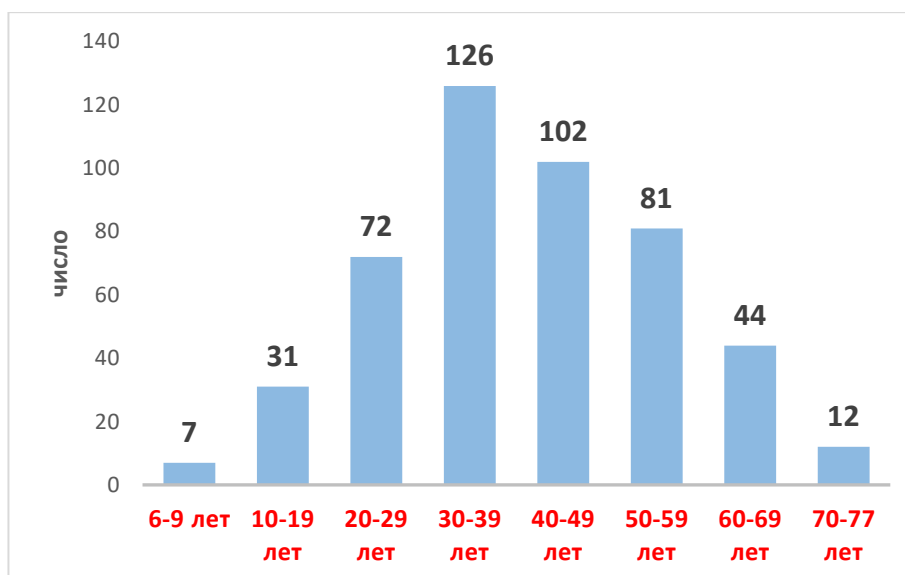


Рис. 5. Распределение обратившихся пациенток по возрастным группам.

При первичном осмотре практически все обследованные пациентки имели различные стигмы дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа. Его стигмами были: чрезмерная гипермобильность суставов,

сколиозы, плоскостопие, нефроптоз, деформации желчного пузыря, пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка сердца, аномалии сосудов головного мозга, патологический рост зубов, миопия, астигматизм и др. Подавляющее их большинство в молодом возрасте умело «садиться на шпагат», что служило у них поводом к не только к любительским занятиям спортом (художественная гимнастика, плавание), танцами, но и к выбору профессии (балет, фигурное катание, артист цирка и др.).

У подавляющего большинства пациенток даже в солидном возрасте можно было выявить такие симптомы марфаноидного типа, как «симптом запястья» (Рис. 6), «симптом большого паца» (Рис. 7) и т.п. [6].



Рис. 6. Скрининг-тест марфаноидного фенотипа Валькера–Мурдаха («симптом запястья»). Наблюдение Ю.И. Строева.



Рис. 7. Скрининг-тест Штейнберга (симптом «большого пальца»). Наблюдение Ю.И. Строева.

Более чем у половины женщин поводом к посещению эндокринолога явилась именно алопеция различной степени тяжести – от легкой диффузной

– до гнездной (Рис. 8) и даже тотальной – 5 случаях (у двух девочек и у 3 взрослых женщин).



Рис. 8. Гнездная алопеция у взрослой женщины и у девочки.

Наблюдение Ю.И. Строева.

Пациентки часто случайно обнаруживали у себя алопецию по неожиданно обильному выпавших волос после обычного мытья головы. Нередко алопецию у них выявляли в динамике постоянные дамские парикмахеры. Алопеция нарастала обычно ранней весной и поздней осенью.

Изредка диффузная алопеция головы по мужскому типу сочеталась с тяжёлым гирсутным синдромом (Рис. 9).



Рис. 9. Адено-генитальный синдром. Дефект 21-гидроксилазы. Андрогенизм. Гирсутизм. Аменорея. Аутоиммунный тиреоидит. Гипотироз. Наблюдение Ю.И. Строева.

Практически все эти пациентки до посещения эндокринолога пробовали купировать алопецию самыми разными приемами: от дешёвых (втирание в кожу головы сока лука, красного перца, горчицы касторового масла и прочих народных снадобий) до дорогих, широко разрекламированных лосьенов и внутренних средств (Пантогар, Парусан, Аминексил, Анастим и др), но не дающих, однако, желаемого эффекта.

При первичном осмотре жалобы на выпадение волос различной степени предъявляли 300 женщин из 475 (63,2%), т.е. практически 2/3. При этом легкую степень алопеции отметили 46 человек (9,7%), алопецию средней степени – 87 (18,3%), анемию тяжелой степени, явившейся поводом для обращения к врачу, имели 168 женщин (35,4%). Не предъявляли жалоб на выпадение волос головы лишь 1/3 женщин с АИТ (36,8%).

Частота алопеции различной степени в возрастных группах обследованных пациенток представлена на рисунке 10. Из рисунка следует, что алопеция наблюдалась не только у взрослых лиц с АИТ, но и у детей, причём у большинства пациенток почти всех возрастных групп.

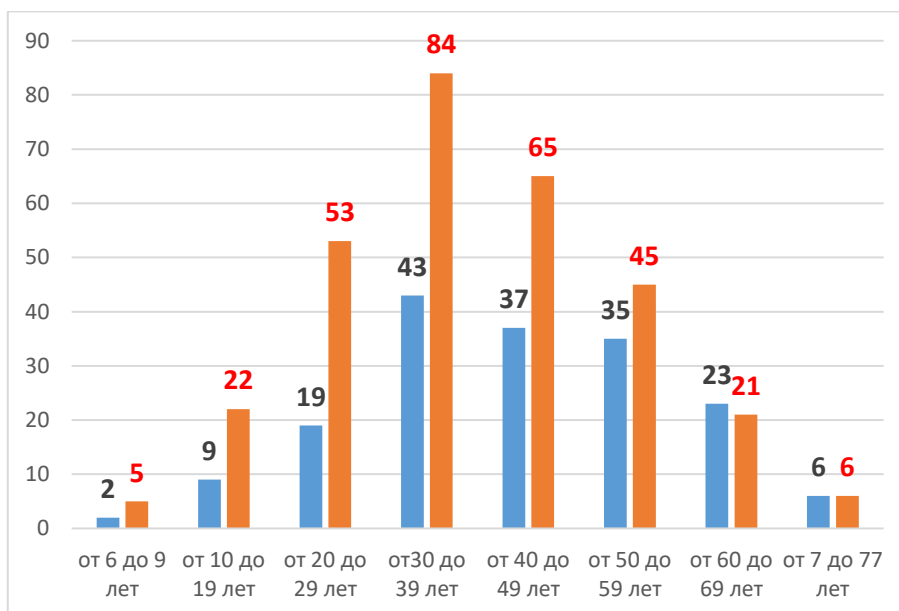


Рис. 10. Частота алопеции (синий цвет) в различных возрастных группах женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом
475 женщин, обратившихся к эндокринологу.

Практически во всех возрастных группах впервые обратившихся к эндокринологу женщин преобладали жалобы именно на алопецию. На рисунке ... показано, что практически во всех возрастных группах женщин одним из ранних симптомов еще нераспознанного до знакомства с эндокринологом заболевания наблюда достаточно выраженная алопеция, наверняка причинявшая им немало проблем морально-эстетического характера (Рисунок 11).

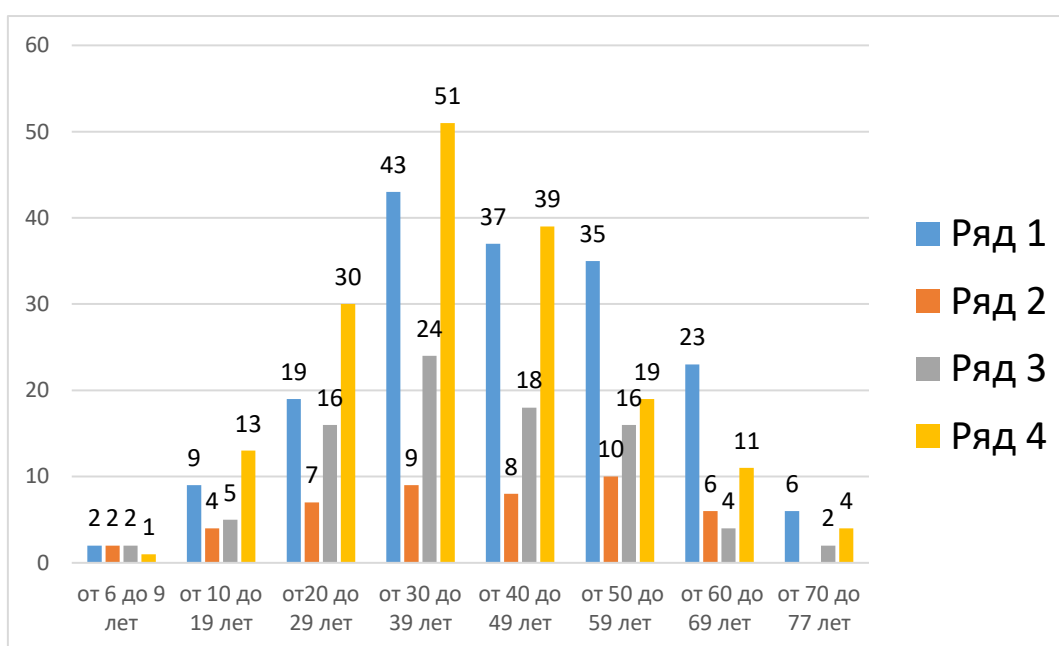


Рисунок 11. Частота и степень тяжести алопеции среди женщин, впервые обратившихся в эндокринологу.

Исследование у них в дальнейшем функции щитовидной железы позволило в подавляющем большинстве случаев диагностировать аутоиммунный тиреоидит Хасимото с исходом в гипотироз, о чём свидетельствовало наличие антитироидных аутоантител, снижение уровней св. Т3 и св. Т4, соответствующий реципрокный рост уровня ТТГ (чаще) или хаситоксикоз (реже). Результаты обследования представлены в таблице 1.

Клиника гипотироза у обследованных пациенток была достаточно типичной. Ведущими жалобами были: сухость кожи, гиперкератоз кожи

локтей и пяток, выпадение волос, пониженная потливость, зябкость, запоры, пастозность и отеки, частые прикусы отёчных слизистых щёк (симптом Ю.И. Строева) и языка, прибавка веса, сонливость, ухудшение когнитивных способностей.

Таблица 1.

**Показатели функции щитовидной железы у женщин,
впервые обратившихся к эндокринологу**

<i>Показатель</i>	<i>Вся группа</i>	<i>Контроль</i>	<i>p</i>
Число	475	25	
Средний возраст, гг.	40,9±0,6	28,2±6,5	< 0,01
ИМТ, кг/м²	27,27±0,77	-	
ТТГ, мкМЕ/мл	3,8±0,65	1,5±0,2	< 0,01
FT3, пМ/л	5,01±0,23	-	
FT4, пМ/л	14,28±0,54	15,2±0,6	< 0,01
АТ к ТГ, МЕ/мл	70,65±1,03	13,1±2,7	< 0,001
АТ к ТПО, МЕ/мл	127,62±17,07	12,4±2,6	< 0,001
АТ к рТТГ, МЕ/л	1,08±0,45	-	

Мы попытались сопоставить степень тяжести наблюдавшейся у женщин алопеции с функциональным состоянием их щитовидной железы и с уровнями пролактина и тестостерона. Результаты такого сопоставления представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Взаимосвязь степени тяжести алопеции с функциональным состоянием щитовидной железы у женщин, впервые обратившихся к эндокринологу

Показатель	Контрольная группа	Состояние волос головы		p
		Нормальное	Алопеция	
Число	25	173	147	
Средний возраст, гг.	28,2±6,5	42,26±1,15	38,55±1,2	
ИМТ, кг/м ²	-	29,98±2,03	25,74±0,51	
ТТГ, мкМЕ/мл	1,5±0,2	2,8±0,23	4,66±1,34	< 0,01
FT3, пМ/л	-	4,79±0,28	6,02±1,51	
FT4, пМ/л	15,2±0,6	14,96±1,14	13,42±0,77	< 0,05
АТ к ТГ, МЕ/мл	13,1±2,7	102,3±1,44	65,99±14,56	
АТ к ТПО, МЕ/мл	12,4±2,6	148,6±33,16	11,73±25,94	
АТ к рТТГ, МЕ/л	-	2,09±1,49	1,08±09,45	
Пролактин (ПРЛ), мкМЕ/мл	249,4±27,9	386,3±27,6	456,43±5,32	< 0,001
Кортизол (КЗ), нМ/л	353,2±12,4	397,85±52,9	371,16±26,51	
Индекс ПРЛ/КЗ	0,71	0,97	1,28	
Тестостерон (ТС), нМ/л	2,1± 0,1	1,22±0,11	1,50±0,17	

Из таблицы 2 следует, что у женщин с тяжелой алопецией были более выражены функциональные расстройства щитовидной железы, что сопровождалось существенным ростом уровня ТТГ, в сравнении с женщинами без алопеции (соответственно 4,66±1,34 против 2,8±0,23 мкМЕ/мл, $p < 0,01$) и снижением продукции св. Т4 (соответственно 13,42±0,77 против 14,96±1,14 пМ/л, $p < 0,05$). Обращало на себя внимание закономерное, параллельное уровню ТТГ, повышение продукции пролактина (с 386,3±27,6 до 456,43±5,32 мкМЕ/мл, $p < 0,001$). При этом существенно нарастает индекс ПРЛ/КЗ, свидетельствующий о снижении у женщин с выраженной алопецией состоятельности защитно-приспособительных механизмов.

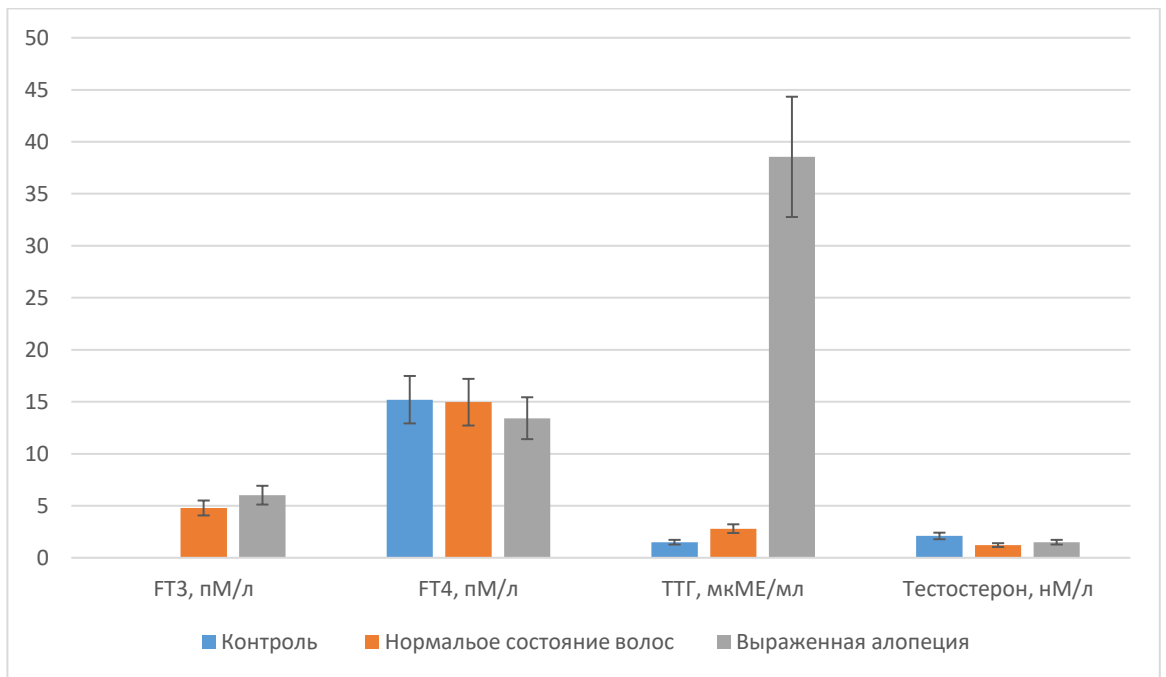
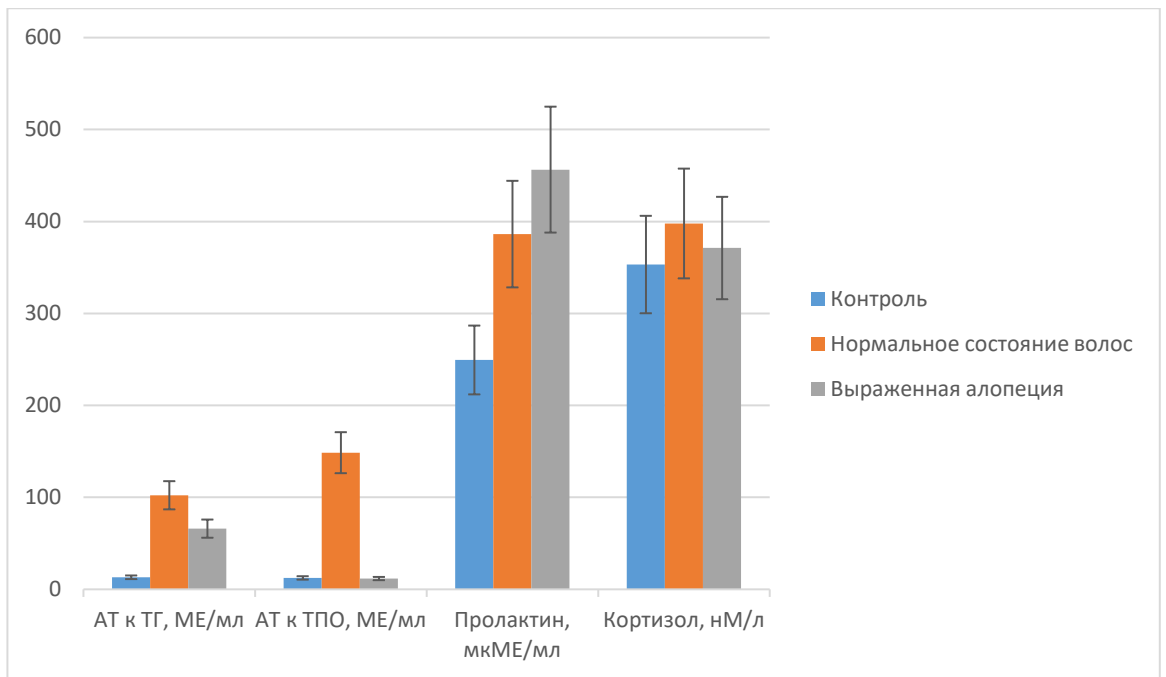


Рисунок 12. Взаимосвязь степени тяжести алопеции с функциональным состоянием щитовидной железы у женщин, впервые обратившихся к эндокринологу

Для подтверждения роли гипотироза и гиперпролактинемии в развитии алопеции и андрогенизма у женщин с АИТ из числа пациенток, наблюдающихся с АИТ на протяжении ряда лет в «Клинике семейной медицины – БалтМед Гавань», была создана когорта из 259 женщин, страдающих АИТ, у которых по показаниям было проведено исследование

гипофиза с помощью контрастированной МРТ. При этом нормальная картина структура гипофиза была обнаружена у 50 женщин, у 50 женщин была выявлена неоднородная структура гипофиза, которую, по аналогии с аутоиммунным тироидитом, сегодня расценивают как аутоиммунный гипофизит, и еще у 50 пациенток обнаружилась микроаденома гипофиза – пролактинома. Сравнение клинических и гормональных показателей с картиной гипофиза у женщин с АИТ представлено в таблице 3.

Таблица 3. **Алопеция и уровень пролактина и тестостерона при различной картине МРТ гипофиза у женщин с аутоиммунным тироидитом**

<i>Показатель</i>	<i>МРТ- картина гипофиза</i>		
	<i>Нормальная</i>	<i>Гипофизит</i>	<i>Аденома</i>
Число	50	50	50
Средний возраст, гг.	33,1±2,11	34,22±2,41	32.6±1,72
Пролактин(ПРЛ), кМЕ/мл	458,09±30,17	611,32±354,04	795,5±60,2
Тестостерон (ТС), нМ/л	1,1±0,11	1,14±0,15	1,2±0,24
Алопеция (всего), %	54	52,2	68,6
Алопеция тяжелая, %	24	16	50

Из таблицы следует, что самая высокая частота и выраженность алопеции наблюдалась при самом высоком уровне гиперпролактинемии (795,5±60,2 мкМЕ/мл), которая сопровождалась явной тенденцией роста андрогена – тестостерона, в сравнении с лицами, у которых на МРТ патология гипофиза не обнаружена (1,1±0,11 против 1,2±0,24 нМ/л, $p < 0,001$).

Для объективного представления о влиянии тироидных гормонов на алопецию мы проанализировали их лечебный эффект на группе женщин с АИТ, у которых при первом обращении одной из выводящих жалоб была жалоба на выраженную потерю волос вплоть до гнездовой алопеции. Через 12-16 месяцев лечения их левотироксином в сочетании с холекальциферолом

(D3), а при высокой гиперпролактинемии (особенно при наличии аутоиммунного гипопфизита или микроаденомы гипопфиза – пролактиномы) и агонистами дофамина (Достинекс, Каберголин, Берголак, Циклодинон и др) у большинства пациенток наступило значительное улучшение состояния волосяного покрова головы, а у 9 из 44 пациенток (20%) тяжелая алопеция вообще исчезла (Таб. 4).

Таблица 4.

Динамика алопеции и функционального состояния щитовидной железы

при аутоиммунном тиреоидите под влиянием комплексного лечения левотироксином, агонистами дофамина и витамином D3

<i>Показатель</i>	<i>Состояние волос головы</i>		<i>p</i>
	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	
Число	44	44	
Средний возраст, гг.	38,56±1,1	39,73±2,09	>0,05
ТТГ, мкМЕ/мл	4,59±0,06	1,64±0,03	< 0,001
FT3, пМ/л	5,95±0,61	4,84±0,37	< 0,05
FT4, пМ/л	13,56±1,5	15,89±1,1	< 0,05
АТ к ТГ, МЕ/мл	76,95±14,2	14,87±8,37	< 0,001
АТ к ТПО, МЕ/мл	129,12±32,5	123,37±65,1	>0,05
АТ к рТТГ, МЕ/л	1,09±0,5	0,6±0,3	>0,05
Пролактин (ПРЛ), кМЕ/мл	456,43±58,14	324,9±33,4	< 0,05
Кортизол (КЗ), нМ/л	371,17±24,0	299,18±80,0	< 0,05
Индекс ПРЛ/КЗ	1,25	1,08	
Тестостерон (ТС), нМ/л	1,52±0,2	1,43±0,44	>0,05
Волосы нормальные	0	9	
Алопеция I	0	17	
Алопеция II	0	2	
Алопеция III	44	16	

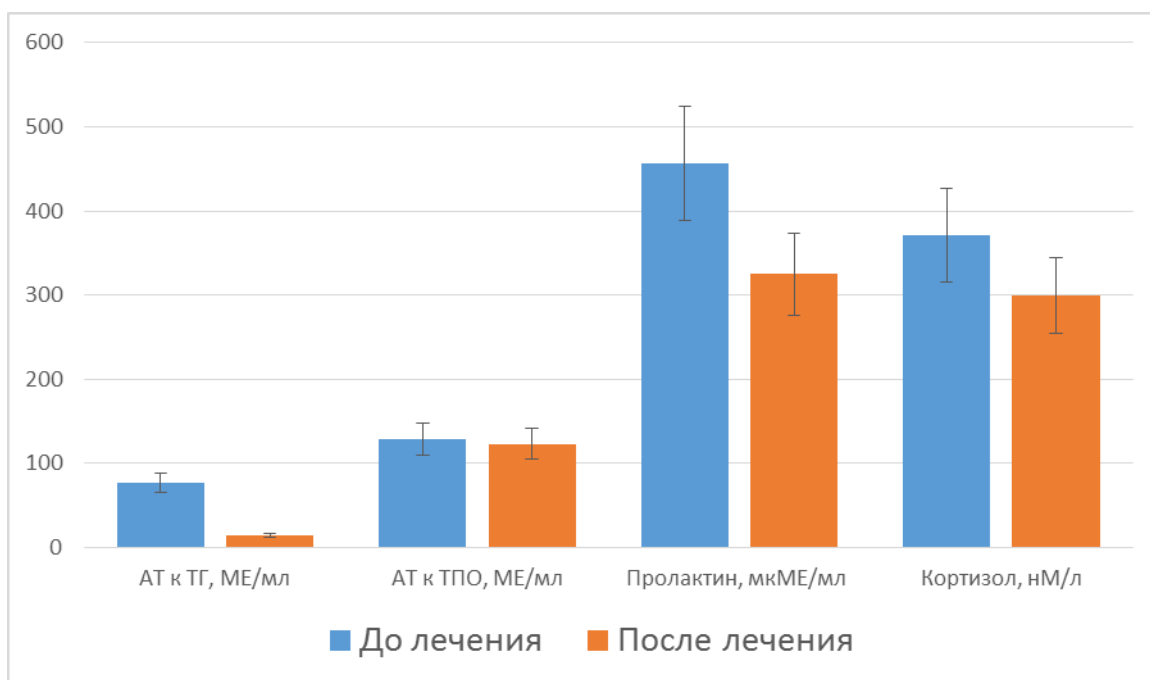
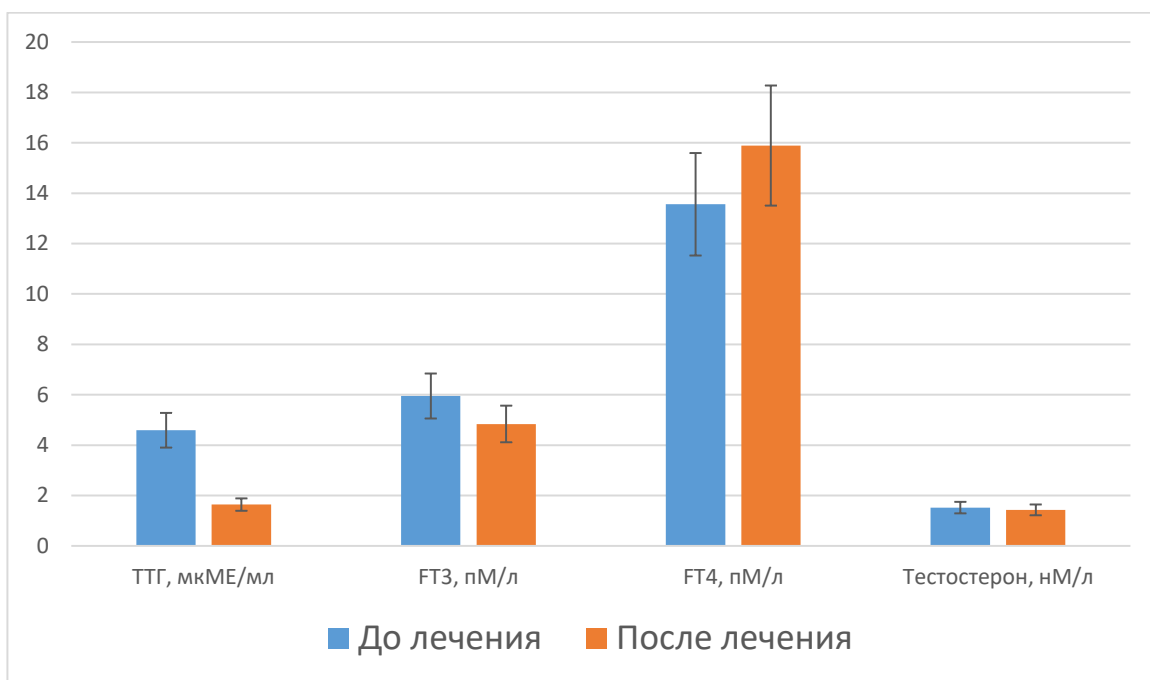


Рис. 13. Динамика лабораторных показателей под влиянием комплексного лечения левотироксином, агонистами дофамина и витамином D3 у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и выраженной алопецией.

Из таблицы 4 и рисунка 13, где изображена наглядная динамика лабораторных показателей, следует, что лечение пациенток с АИТ, страдающих алопецией в течение 1–1,5 года тиреоидными гормонами в

сочетании с витамином D₃, и, по показаниям, агонистами дофамина значительно улучшилось. Обращает также на себя внимание явное снижение у них индекса ПРЛ/КЗ, что свидетельствует о значительном улучшении у них состояния защитно-приспособительных механизмов организма. Не исключено, что это связано с положительными эмоциями от улучшения состояния волос.

Таким образом, у каждой третьей женщины, страдающей АИТ, наблюдается выраженная, требующая вмешательства специалиста-трихолога тяжелая алопеция, накладывающая существенный отпечаток на психоэмоциональную сферу подобных лиц.

ВЫВОДЫ

1. Алопеция в женской популяции является в наше время одним из ведущих клинических симптомов аутоиммунного тиреоидита. Главной причиной алопеции у женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, являются вторичная гиперпролактинемия и андрогенизм.

2. Лечение аутоиммунного тиреоидита тиреоидными гормонами приводит к снижению уровня пролактина и тестостерона, что способствует устранению алопеции и нормальному росту волос по женскому типу.

3. Лечение пациенток с АИТ и алопецией тиреоидными гормонами в сочетании с агонистами дофамина способствует у них более успешному росту волос по гинекоидному типу.

4. Учитывая высокую частоту аутоиммунного тиреоидита в женской популяции, у всех женщин с жалобами на алопецию необходимо исследовать функцию щитовидной железы, а также уровни пролактина и мужских половых гормонов.

5. Стойкая гиперпролактинемия у лиц с ГСПП может быть показателем нарушения механизмов адаптации [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алопеция обычно лечится в дерматологических и косметологических кабинетах, но довольно часто такие пациенты нуждаются не только в услугах врача-косметолога, но и эндокринолога. Причиной этого являются расстройства эндокринной регуляции роста волос.

Невозможно переоценить значимость данной проблемы для женщин, которые по психологическим причинам часто безуспешно пытаются стимулировать рост волос путем нанесения на кожу головы различных дорогостоящих средств, не подозревая о более серьезных изменениях в своем организме.

Это наглядно прослеживается по статистике причин обращаемости к эндокринологу с последующим выявлением тиреоидита Хасимото, что составляет более 50% обращений по поводу выраженной алопеции.

Целью данного исследования было изучить функцию щитовидной железы у женщин и влияние ее изменений на бесконтрольную потерю волосистой массы.

На большом контингенте (475 женщин различного возраста) удалось доказать отчетливую взаимосвязь между аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотироз и алопецией у женщин. Было показано, что у женщин при аутоиммунном тиреоидите гиподисфункция щитовидной железы, приводящая ко вторичной гиперпролактинемии и андрогенизму, является главной причиной алопеции у таких пациенток.

В процессе лечения аутоиммунного тиреоидита у таких женщин наблюдалось улучшение как лабораторных показателей, но и восстановление их волосистого покрова. Получены важные результаты, свидетельствующие у них о вторичной гиперпролактинемии и провоцируемым гиперпролактинемией андрогенизмом, что приводит у женщин к состоянию волосистого покрова андроида типа.

Выяснилось, что значительное увеличение у женщин уровня ТТГ и соответствующее падение уровня св. Т4 сопровождается более тяжелой алопецией, в отличие от женщин, у которых уровни тироидных гормонов изменены не столь существенно, а алопеция была выражена в более легкой степени.

По-видимому, всех женщин, предъявляющих жалобы на алопецию, следует направлять к эндокринологу-тироидологу, так как алопеция является ранним симптомом андрогенизма в исходе гипотироза и гиперпролактинемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Randall VA, Botchkareva NV. The biology of hair growth. In: Ahluwalia GS, ed. *Cosmetic Application of Laser and Light-Based System*. Norwich, NY: William Andrew Inc., 2009: 3–35.
2. Swift JA. Human hair cuticle: biologically conspired to the owner's advantage. *J Cosmet Sci* 1999; 50: 23–47.
3. Dawber R.P.R.
4. Messenger A.G. Hair follicle structure, keratinization and the physical properties of hair. in: Dawber R. 3rd edn. *Diseases of the Hair and Scalp*. Blackwell Science, Oxford 1997: 23-50
5. Романенко Г. Ф., Рождественская О. С. Болезни волос, сальных и потовых желез // *Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей: В 4 т. / Под ред. Ю. К. Скрипкина.*— М.: Медицина, 1995.— Т. 2.— С. 475–493.
6. Feughelman M. Morphology and properties of hair. in: Johnson D.H. 1st edn. *Hair and Hair Care*. Marcel Dekker, New York 1977: 1-12
7. Hordinsky MK, Ericson M. Hair innervation and vasculature. *Exp Dermatol* 1999; 8: 314.

8. Ito S, Wakamatsu K. Human hair melanins: what we have learned and have not learned from mouse coat color pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 63–74.
9. Клиническая дерматовенерология: Руководство для врачей под редакцией акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова. Из-во «ГЭОТАР». - 2009. - т. II. - с.446-497.
10. Headington JT. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. *Arch. Dermatol.* 1984; 120; 449–456.
11. Yuval Ramot, Marta Bertolini, Maria Boboljova, Yoshikazu Uchida and Ralf Paus, PPAR- γ signalling as a key mediator of human hair follicle physiology and pathology, *Experimental Dermatology*, 29, 3, (312-321), (2019).
12. Hillmann K, Blume-Peytavi U. Diagnosis of hair disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 33–8.
13. Paus R, Arck P, Tiede S. (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 288: 38–51.
14. Клиническая дерматовенерология в 2-х томах. Под ред. Ю.К.Скрипкина, Ю.С.Бутова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. – 896 с.
15. hang J., Lazer M. A. The mechanism of action of thyroid hormones // *Ann. Rev. Physiol.* 2000. Vol. 62. p. 439–466.
16. Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, et al. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci* 2006; 11: 2230–2248.
17. Kim HS, Cho DH, Kim HJ, et al. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and alpha-melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol* 2006; 15: 515–522.
18. Orbach H., Schoenfeld Y., Hyperprolactinemia and autoimmune diseases // *Autoimmun. Rev.* – 2007. – V.6. – N 8. – Pp. 537 – 542.
19. Botchkarev VA. Stress and the hair follicle: exploring the connections. *Am J Pathol* 2003; 162: 709–712.

20. Paus R. A neuroendocrinological perspective on human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2011; 24: 89–106.
21. Бобейко Ю. С. Этиология и патогенез гнездовой алопеции // *Дерматол. та венерол.*— 2002.— № 4 (18).— С. 16–19
22. Брагуца Е. В., Гончарова Л. Е. Микрогемодинамические нарушения у больных алопецией // *Торсуевские чтения: Сб. науч. практ. статей.*— Донецк: Мединфо.— 1999.— С. 34–36.
23. Harries MJ, Meyer KC, Paus R. Hair loss as a result of cutaneous autoimmunity: frontiers in the immunopathogenesis of primary cicatricial alopecia. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 478–483.
24. Randall VA. Is alopecia areata an autoimmune disease? *Lancet* 2001; 358: 1922–1924.
25. Кошевенко Ю. Н. Иммуноморфологическая картина поражений кожи при гнездовой алопеции // *Рос. журн. кожн. и венерол. болезней.*— 1999.— № 3.— С. 100–101
26. Maffei C, Fossati A, Rinaldi F, et al. Personality disorders and psychopathologic symptoms in patients with androgenetic alopecia. *Arch Dermatol* 1994; 130: 868–872
27. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81: 449–494.
28. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов) – 2-е изд. - СПб.: – ЭЛБИ-СПб, 2001. - 688 с.: ил.
29. Churilov LP, Stroeve Yu. I., Mudzhikova O.M. Ageing, thyroid and autoallergy: new insight into pathogenesis and treatment// *Wiener Klinische Wochenschrift (Springer).* – 2009. – Bd. 121. -Hf.7-8. – S. 70-71.
30. Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина.* – 2009. – №. 2. / Строев Ю. И. и др.

- 31.Справочник по клинической эндокринологии./Холодова Е.А., Бойко Ю.Н., Гиткина Л.С. и др.; Науч. ред. и сост. Холодова Е.А. – Мн.: Беларусь, 2004. – 542 с.
- 32.Майорова М.А., Петрова Н.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2020;(1):8-19.
- 33.Сопрун, Л.А & Акулин, И.М & Gvozdetsky, Anton & Строев, Ю.И & Utekhin, Vladimir & Чурилов, Л. (2020). Микроэлементы и региональная частота аутоиммунного заболевания щитовидной железы среди детей России. Biosfera. 11.
- 34.Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреоидит. Первый шаг к консенсусу (по материалам I Всероссийской конференции “Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы”) // Пробл. эндокринолог. - 2001. - № 4. - С. 7-13.
- 35.Wessels, Inga & Rink, Lothar. (2019). Micronutrients in autoimmune diseases: Possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. The Journal of Nutritional Biochemistry. 77. 108240.
- 36.Дедов И.И, Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство, 2012.стр. 515-519 .
- 37.Ахметгареева А. Р. и др. Особенности антитиреоидного аутоиммунитета при болезни Хасимото //Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11. – №. 2.
- 38.Есина М. М. Система репродукции при гипотиреозе //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2017. – Т. 4. – №. 2.
- 39.Перминова С. Г. и др. Бесплодие и гипотиреоз //Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3. – №. 2. – С. 65-75.
- 40.Eisenbarth E.S. (ed.) Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects. N.Y. a.e.: Springer, 2011: 580.

41. Foldes J., Banos C., Lakatos P., Tarjan G. Serum sex hormone binding globulin levels in thyroid diseases. *Orv Hetil* 1990 Jul 22; 131(29): 1579–82.
42. 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. *Fertil Steril* 1993 Jun; 59(6): 1187–90. 14
43. Гончарова Э.В. ТОТАЛЬНАЯ АЛОПЕЦИЯ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ. ПУТИ РЕШЕНИЯ // Студенческий: электрон. научн. журн. 2019. № 11(55).
44. Татарчук Т. Ф., Калюжная Л. Д., Михнева Е. Н. Заместительная гормональная терапия в лечении андрогенетической алопеции у женщин климактерического периода // Репродукт. здоровье женщины.— 2002.— № 2 (11).— С. 61–63.
45. Tosti A, Duque-Estrada B. Treatment strategies for alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(6):1017–1026.
46. Falto-Aizpurua L, Choudhary S, Tosti A. Emerging treatments in alopecia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(4):545–556.
47. Суворова К.Н., Варданян К.Л., Хватова Е.Г. Эволюция терапии и гнездовой алопеции и современная дерматологическая практика. *Рос. журн. кож. и вен. Болезней*, 2004. - №5. - С. 9-15.
48. Бобейко Ю. С. Современные тенденции в лечении больных с очаговой алопецией // *Дерматол. та венерол.*— 2003.— № 1 (19).— С. 11–14
49. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, European Dermatology F, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(Suppl 6):S1–S57.
50. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(6):1–4.
51. Брагуца Е. В. Светотерапия в лечении больных алопецией // Сучасні питання дерматокосметології та естетичної медицини: Тези доповідей II Нац. конгресу дерматологів.— Донецьк, 2001.— С. 22.

52. Salantri S, Goncalves AJ, Helene A Jr., et al. Surgical complications in hair transplantation: a series of 533 procedures. *Aesthet Surg J.* 2009;29(1):72–76.
53. Nirmal B, Somiah S, Sacchidanand SA. A study of donor area in follicular unit hair transplantation. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(4):210–213.
54. Д.К.Нажмутдинова, Т.В.Таха, Алопеция: диагностика и лечение. *Журнал Медицинский совет* 2010. — С. 87.
55. О.Ю. Олисова, Н.Г. Кочергин, Е.Ю. Вертиева Андрогенная алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2013. — С. 53.
56. Шикаева Ф.В., Ефименко Н.Ф., Плотникова В.Н., Зварич Л.И. Уровень пролактина и кортизола у девочек-подростков как показатель адаптационных возможностей организма / *Вестник Запорожского национального университета.* – 2002. – №3.– с. 140–142.
57. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА; 2002; 266 с.73

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Министерство науки и высшего образования РФ
Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Петровская академия наук и искусств
Санкт-Петербургская профессиональная ассоциация медицинских
работников
Федеральный исследовательский центр Всероссийский институт генетических
ресурсов растений им. Н.И. Вавилова
Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья
Агрофизический научно-исследовательский институт
Национальный государственный университет физической культуры,
спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербургская Духовная Академия Русской Православной Церкви
Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический
университет Российской Академии Наук
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого**

**«ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ»
ТРУДЫ XIV ВСЕРОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

Том 14, часть 2

21 – 23 ноября 2019 г.

Санкт-Петербург

2019

УДК616.441-002.2+577.161.2

*А. Сапаргалиева, Ф. Мамбетова, Х. Розыева,
Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов*

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ВИТАМИН D3

*Санкт-Петербургский государственный университет;
Кафедра патологии, лаборатория мозаики аутоиммунитета.
Санкт-Петербург, Россия, l.churilov@spbu.ru*

Уведомление. 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.

Резюме. Приведены данные о синтезе и роли гормоновитамина («витамона») холекальциферола (D3) в этиологии и патогенезе разных заболеваний, в частности, аутоиммунных. В крови методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа исследован уровень D3 у 152 лиц в возрасте от 7 до 81 года, страдающих гипотирозом в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Уровень D3 колебался от 3 до 104,80 нг/мл и составил в среднем $33,17 \pm 1,56$ нг/мл. У мужчин уровень D3 ($40,90 \pm 3,47$ нг/мл) был выше ($p < 0,001$), чем у женщин ($31,18 \pm 1,82$ нг/мл). В возрасте до 9 лет и у лиц старше 60 уровень D3 был снижен и составил соответственно $29,08 \pm 6,98$ и $28,26 \pm 2,39$ нг/мл. Нормальный уровень D3 ($40,01 \pm 2,89$ нг/мл) имели только лица в возрасте 20–39 лет. В целом 83 из 152 лиц с АИТ (54,6%) имели пониженный или низкий уровень D3. Гиповитаминоз D нарушает взаимоотношения врожденного иммунитета и аутоиммунитета, способствует

персистированию инфекций и аутоиммунным заболеваниям, при многих из которых он обнаружен. Возможно, одна из причин гиповитаминоза D при гипотирозе – нарушение синтеза D₃ кожей больных АИТ вследствие её микседемы и преждевременного старения (геродермы) [1 таблица, библиография: 25 источников].

Ключевые слова: антитироидные аутоантитела, аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит), витамин D₃, геродерма, гипокальциемия, гипотироз (гипотиреоз), тироидные (тиреоидные) гормоны, фобии, холекальциферол.

A. Sapargalieva, F. Mambetova, H. Rozyeva, Yu.I. Stroev, L.P.

Churilov

Autoimmune thyroiditis and vitamin D₃

/Saint Petersburg State University; Department of Pathology. Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity; Saint Petersburg, Russia.

Summary.

Data on the synthesis and role of the hormone-vitamin (“vitamone”) cholecalciferol (D₃) in the etiology and pathogenesis of various diseases, in particular, autoimmune ones, are presented. We determined by the method of electrochemiluminescence immunoassay the blood D₃ level in 152 individuals aged 7 to 81 years suffering from hypothyroidism as an outcome of autoimmune thyroiditis (AIT). The level ranged from 3.00 to 104.80 ng / ml and averaged 33.17 ± 1.56 ng / ml. In men, the D₃ level (40.9 ± 3.47 ng / ml) was higher ($p < 0.001$) than in women (31.18 ± 1.82 ng / ml). In children up to 9 years of age and in persons over 60 years of age, the D₃ level was reduced and amounted to 29.08 ± 6.98 and 28.26 ± 2.39 ng / ml, respectively. Normal levels of D₃ (40.01 ± 2.89 ng / ml) were observed only in those persons aged 20–39 years. Overall, 83 out of 152 individuals with AIT (54.6%) had low-normal or low D₃ levels. Hypovitaminosis D alters the

relationship of innate immunity and autoimmunity, and contributes to the persistence of infections and autoimmune diseases. It was registered earlier in many of them. Perhaps one of the reasons for decrease of vitamin D3 blood level in AIT with hypothyroidism is a violation of the synthesis of D3 in the skin of hypothyroid patients due to myxoedema and premature skin aging (geroderma) [1 table, bibliography: 25 references].

Key words: antithyroid autoantibodies, autoimmune thyroiditis, geroderma, vitamin D3, hypocalcaemia, hypothyroidism, thyroid hormones, phobias, cholecalciferol.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – основная причина гипотироза в наше время. В щитовидной железе при АИТ возникает аутоагрессивное продуктивное воспаление с лимфоидной инфильтрацией, гибелью тироцитов, дегенеративными изменениями и компенсаторной регенерацией, и как следствие – при отсутствии адекватной терапии постепенно наступает снижение её функции (гипотироз). АИТ опосредован не только клеточными аутоиммунными реакциями, но и аутоантителами, приводящими к нарушениям продукции тироидных гормонов – тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [7], что обязательно сопровождается расстройствами обмена витаминов группы D [12].

Витамин D, фактически, представлен группой витаминов секостероидной структуры – то есть стероидов с разомкнутым кольцом (D1, D2, D3, D4, D5), из которых важнейшее биологическое значение имеют только две формы – D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол). Эргокальциферол синтезируется в клетках растений из эргостерола. Холекальциферол имеет животное происхождение. Его предшественники – холестерол (известный в нехимической литературе как холестерин) и далее дериват последнего – 7-дегидрохолестерин (провитамин D3) [2, 8, 9]. При этом отметим, что 80 % холестерола/холестерина вырабатывается в организме человека, а 20 %

поступают в организм с пищей. Это уникальное вещество, необходимое для регуляции жидко-кристаллического состояния и стабильности/лабильности биологических мембран каждой клетки, а также для синтеза ряда жизненно важных гормонов (половых, кортикостероидов и 1,25-дигидроксивитамина Дили кальцитриола). Его невозможно ничем заменить, а важная его роль для существования организма не должна затушевываться и извращаться околomedicalской фобией атеросклероза, тем более, что гиперхолестеролемиа –далеко не единственный фактор его риска. Неумеренное применение средств, понижающих уровень холестерина (в том числе –без явных показаний, якобы в профилактическом порядке) приносит немалый вред, в том числе –способствует аутоиммунным заболеваниям [17].

Холестерол превращается в организме животных и человека в активную форму под влиянием естественного (солнечного) или специально подобранного искусственного ультрафиолетового света. Именно поэтому проблема дефицита витаминов группы D всегда актуальна, скажем, для Великобритании, и её практически нет в богато инсолируемой Австралии [8,25]. В организме человека в день синтезируется около 0,5–0,8 г холестерина (примерно 50 % –в печени, и 15% –в кишечнике). Большинство тканей получают его в готовом виде из липопротеидов крови, но принципиально его способна синтезировать каждая клетка организма. Следует обратить особое внимание на то, что от длинноволнового ультрафиолетового облучения (320–400 нм) лампами соляриев во время spa-процедур холестерол не синтезируется (хотя загар и появляется)! Активизируется синтез гормонов витамина D3 только средней длиной ультрафиолетовых волн (280–310 нм) [2–3, 8–9].

По современным представлениям, витамин D3 –совсем не только средство от рахита, который издавна лечили только витамином D2 –эргокальциферолом, которого много в жире печени трески [8–9]. Результаты патофизиологических экспериментов, клинических наблюдений и рандомизированных контролируемых клинко-эпидемиологических

исследований показывают, что дефицит витамина D₃ служит универсальным фактором риска развития комплекса различных многофакторных, полиморбидных заболеваний. По сути, это соединение представляет собой стероидный прогормон, и даже шире того – биорегулятор с аутокринным, паракринным, а не только эндокринным действием [2–3, 8].

В организме человека холекальциферол (D₃), превращаясь в кальцитриол (*1,25-ОН-дигидрокси-холекальциферол*), играет, как было сравнительно недавно установлено, колоссальную роль, так как рецепторы к кальцитриолу, помимо костей и кишечника, нашли в мышцах, почках, поджелудочной железе, а, главное, в клетках нервной и иммунной систем, без которых гомеостаз, саморегуляция и само выживание организма – просто невозможны [8, 11, 14, 20, 24]. Витамин D₃, помимо участия в формировании и укреплении костной системы, регулирует экспрессию почти 3% генов человека [20], профилактирует инфекционные заболевания и хронизацию инфекций [9, 14], синдром хронической усталости [20], повышает чувствительность инсулиновых рецепторов, способствует синтезу половых гормонов, улучшая репродуктивную функцию [21], предупреждает некоторые виды депрессии, замедляет развитие болезней Альцгеймера, Паркинсона и опухолевых заболеваний [2], но, главное, воздействует на врождённый и приобретённый иммунитет, предотвращая и снижая аутоиммунные реакции [24]. Поэтому дефицит холекальциферола или его производного – кальцитриола – свойственен многим аутоиммунным болезням [10–12, 15, 16, 18, 19]. Значимость витамин-D-зависимых механизмов в профилактике аутоиммунных болезней настолько велика, что он отдельными исследователями считается чуть ли не панацеей в их лечении и предупреждении [13].

Открытие в последние годы некальциемических (внекостных) эффектов этого витамина и его роли в регуляции экспрессии важнейших генов [2, 8–9, 14, 20, 24] приковало к данному незаменимому нутриенту внимание врачей всех специальностей и заставило их по-новому взглянуть на место витаминов

группы Dв организме не только детей, но и взрослых всех возрастов, существенно расширив спектр состояний и заболеваний, при которых требуется мониторинг уровня витамина D[1–2, 21].

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D является содержание кальциферола [*25(OH)D*] как в сыворотке, так и в плазме крови. В настоящее время точка зрения об оптимальном содержании этого метаболита в сыворотке крови пересмотрена. В течение многих лет полагали, что его дефицит в организме человека имеет место тогда, когда его концентрация в крови составляет менее 8 нг/мл. В настоящее время адекватный уровень витамина D определяется как концентрация *25(OH)D* более 30 нг/мл, недостаточность – как концентрация *25(OH)D* в диапазоне 21–30 нг/мл, а явный дефицит – если она составляет менее 20 нг/мл. Следует помнить, однако, что как все жирорастворимые витамины, данный витамин может в организме кумулироваться, давая при высоких концентрациях токсические эффекты. Повышение уровня *25(OH)D* до 80–100 нг/мл ещё не означает появления гипервитаминоза, однако требует коррекции его доз. Уровень с возможным проявлением токсичности – концентрация *25(OH)D* более 100 нг/мл, а абсолютно токсический уровень – концентрация *25(OH)D* более 250 нг/мл. Снижение *25(OH)D* всего на 10 нг/мл увеличивает общий риск смерти от всех причин на 16% [2–3]. Доказана тесная связь дефицита витамина D с более чем 100 болезнями [2]. Установлена и тесная взаимосвязь между дефицитом витамина D и различными тиреоидными заболеваниями: АИТ Хасимото, болезнью фон Базедова-Грейвса, подострым тиреоидитом (болезнью де Кервена), послеродовым тиреоидитом и даже раком щитовидной железы [12, 16, 18, 22, 25]. Так, 92% жителей Турции, страдающие АИТ, имеют дефицит витамина D, несмотря на высокую степень инсоляции в этом регионе [25]. Аналогичные данные получены в Израиле [11], причем, как полагают, сказывается доместикация современных горожан, работающих, отдыхающих и даже занимающихся физкультурой в помещениях, куда не проникает ультрафиолет.

Израильский ученый, профессор СПбГУ Иегуда Шёнфельд выдвинул предположение об иммуносупрессорной и иммуномодулирующей роли витамина D₃, который ограничивает развитие иммунного ответа по путям Т-хелперов 1-го и 17-го подтипов и стимулирует дифференцировку и активность Т-хелперов 2-го типа и Т-регуляторов, а также обуславливает усиление противоинфекционного и антипаразитарного иммунитета и ослабление аутоиммунитета. Это дополняется противовоспалительными, антиоксидантными и антифибротическими свойствами витамина D₃[10–15, 21, 24].

Патогенетическая роль дефицита витамина D, как и терапевтический эффект его назначения в комплексном лечении, доказаны в 2019 г. Прицелом ряде аутоиммунных болезней, включая: системную красную волчанку, инсулинозависимый сахарный диабет 1-го типа, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, псориаз, склеродермию, ревматоидный артрит, фибромиалгический синдром и др. [10–11, 15–16, 18–19]

АИТ – заболевание, опосредованное клеточными аутоиммунными реакциями, зависящими от Т-хелперов 1-го типа [7]. Существуют данные, что при нем нарушается обмен витамина D₃, соответственно, возникает тенденция к гипокальциемии [4–5, 11, 13, 18]. АИТ и болезнь фон Базедова–Грейвса часто сочетаются [7]. Хотя ряд исследований подтвердил роль недостатка витамина D₃ и его лечебный эффект при болезни фон Базедова–Грейвса [18], по мнению других, для собственно АИТ с гипотирозом данные о состоянии обмена витамина D₃ и его влиянии на лечение не столь доказательными однозначны, причем сказываются малый размер выборки пациентов, а также трудности при сопоставлении данных разных по сезону года, географии и методам определений витамина D₃[16]. Учитывая вышесказанное, мы предприняли попытку изучить уровень холекальциферола у обитателей Северо-Западного региона РФ, в частности, в большой выборке жителей различных этнических групп Санкт-Петербурга и Ленинградской области, страдающих АИТ Хасимото.

Было обследовано 152 пациента в возрасте от 4 до 81 года (ср. возраст – $38,17 \pm 1,13$ г.). Мужчин – 31 чел. (ср. возраст – $32,3 \pm 2,53$ г.), женщин – 121 (ср. возраст – $39,13 \pm 1,37$ г.). В возрасте до 9 лет было 7 пациентов, от 10 до 19 лет – 15, от 20 до 39 лет – 47, от 40 до 59 лет – 51, в возрасте от 60 лет старше – 14. Пациенты обследовались без специальной выборки, равномерно во все месяцы года (по мере прихода на консультацию) по поводу состояния щитовидной железы к эндокринологу Санкт-Петербургской клиники «БалтМед Гавань».

Практически все пациенты имели различные стигмы дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа [6]. В этой связи отметим, что нами ранее показана тенденция к недостаточности витамина D₃ проживающих в Санкт-Петербурге и области лиц с недифференцированной (несиндромальной) дисплазией соединительной ткани [1]. АИТ Хасимото диагностировался согласно критериям Японской тиреодологической ассоциации – JTA (2002): диффузное увеличение щитовидной железы без иных причин в сочетании с любым из трех лабораторных критериев (присутствие антитиреоидных аутоантител (АТ) против тироглобулина (ТГ) или против тиропероксидазы (ТПО), лимфоидная инфильтрация щитовидной железы цитологически), а также на основании характерной ультрасонограммы (диффузно-неоднородная структура, наличие малых узлоподобных образований) [7].

У всех вовлеченных в исследование пациентов наблюдалась клиника гипотироза различной степени тяжести. Признаками гипотироза служили жалобы пациентов и классические объективные клинические симптомы пониженной функции щитовидной железы: лень, утомляемость, ухудшение памяти, повышенная раздражительность в сочетании с депрессией, фобии, судороги, сонливость, сниженные сухожильные рефлексы, положительный симптом Хвостека, постоянная зябкость, пастозность, прибавка веса, прикусы языка и отёчных щёк (симптом Ю.И. Строева), запоры, снижение потоотделения, диффузная или даже гнездная алопеция,

сухость кожи вплоть до выраженного гиперкератоза кожи локтей, коленей и подошв (геродерма), расстройства репродуктивной функции [4–5, 7, 23].

Всем пациентам проводилось ультразвукографическое исследование щитовидной железы (УЗИ). В сыворотке крови, взятой утром натощак, с помощью иммуноферментных методов исследовались концентрации тиротропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св. Т4), свободного трийодтиронина (св. Т3), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), а также АТ к ТПО, АТ к ТГ, АТ к рецепторам ТТГ) (АТ к РТТГ). Лабораторные данные во всех, включенных в выборку случаях, подтвердили диагноз АИТ с исходом в гипотироз. Уровень витамина D3(холекальциферола) исследовался с помощью метода электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Предварительно все распределения количественных данных выборки были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова и оказались близки к нормальному распределению, что позволило использовать в дальнейшем параметрические статистические методы.

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

Результаты исследования уровня холекальциферола отражены в табл. 1.

Таблица 1.

Уровень холекальциферола (витамина D3) в сыворотке крови

Показатель	Число	Витамин D3
больных		нг/мл
Всего	152	33,17±1,56
Мужчин	31	40,90±3,47
Женщин	121	31,18±1,82

Возраст (гг.)		
<9	7	29,08±6,98
10–19	15	33,48±5,64
20–39	47	40,01±2,89
40–59	51	32,43±2,27
60 и > лет	14	28,26±2,39

Из таблицы 1 следует, что в общей группе пациентов (152 чел.) средний уровень холекальциферола — 25(ОНОН)DD — составил 33,17±1,56 нг/мл. В группе мужчин средняя его концентрация (40,9±3,47 нг/мл) была выше, чем в группе женщин — 31,18±1,82 нг/мл (t = 2,48; p < 0,001). Уровень кальциферола у обследованных лиц отличался широким диапазоном. Самый низкий его уровень составил всего 3,00 нг/мл, самый высокий — 104,80 нг/мл.

На первый взгляд, среднее содержание холекальциферола в общей группе обследованных соответствует его адекватному уровню в здоровой популяции [2–3]. Однако анализ уровней витамина DD33, в соответствии с актуальными рекомендациями «Национальной программы 2018» [3], показал, что явный его дефицит (менее 20 нг/мл) имели 42 пациента, недостаточная его концентрация (от 21 до 30 нг/мл) была ещё у 41 пациента,

нормальный уровень витамина (от 21 до 30 нг/мл) была ещё у 41 пациента, нормальный уровень витамина DD3 3 (более 30 нг/мл) отмечен у 63, (более 30 нг/мл) отмечен у 63, а повышенный уровень (более 80 нг/мл) а повышенный уровень (более 80 нг/мл) — лишь у лишь у 6 пациентов. 6 пациентов.

У детей с АИТ в возрасте до 9 лет даже средняя концентрация холекальциферола в крови была пониженной, в сравнении с принятыми ныне нормативами [1], нормативами [1], и составила $29,08 \pm 6,98$ нг/мл, что было достоверно ниже, чем в группе молодых лиц в возрасте 20—39 лет с самым высоким уровнем холекальциферола — $40,01 \pm 2,89$ нг/мл ($t=1.45$; $p < 0,01$). В группе подростков (10—19 лет) уровень холекальциферола ($33,48 \pm 5,64$ нг/л) практически не отличался от такового у лиц зрелого возраста (40—59 лет) — $32,43 \pm 2,27$ нг/мл ($t=0,17$; $p > 0,1$).

У лиц пожилого и старческого возраста (60 лет—81 год) уровень холекальциферола ($28,26 \pm 2,39$ нг/мл) оказался ниже всего, даже более низким, чем у детей — $29,08 \pm 6,98$ нг/мл, хотя достоверных различий между этими группами по данному показателю не было ($p > 0,1$).

Таким образом, более чем половина пациентов (54,6%!), страдающих гипотирозом вследствие АИТ Хасимото, нуждалась в коррекции уровня

витамина уровня витамина DD33. Видимо, с этим могли быть связаны такие, час. Видимо, с этим могли быть связаны такие, часто то наблюдавшиеся у них гипокальциемические симптомы, как судороги, алопеция, наблюдавшиеся у них гипокальциемические симптомы, как судороги, алопеция, ониходистрофия, микозы, кариес, ранняя катаракта [4ониходистрофия, микозы, кариес, ранняя катаракта [4—5, 7]. 5, 7].

Более низкий процент обследованных нами в СевероБолее низкий процент обследованных нами в Северо--Западном регионе Западном регионе РФРФ больных АИТ, имеющих пониженный уровень холекальцбольных АИТ, имеющих пониженный уровень холекальциферола (54,6%),иферола (54,6%), в в сравнении с даннымисравнении с данными по турецким больным с АИТ (92%), несмотря на богатую по турецким больным с АИТ (92%), несмотря на богатую инсоляцию Турции [25], по нашему мнению, обусловленинсоляцию Турции [25], по нашему мнению, обусловлен повальным повальным увлечением населения Североувлечением населения Северо--Западного региона самолечением биодобавками, Западного региона самолечением биодобавками, содержащими витамин DD33 (типа (типа «Омега«Омега--3»), производящимися в Финляндии, 3»), производящимися в Финляндии, супермаркеты которой большинству жителей Санктсупермаркеты которой большинству жителей Санкт--Петербурга и Петербурга и Ленинградской области ныне вполне доступны. Наши данные практически Ленинградской области ныне вполне доступны. Наши данные практически совпадают с результатами, недавно доложенными итальянскими авторами [18], совпадают с результатами, недавно доложенными итальянскими авторами [18], которые нашликотрые наши необходимость коррекции обмена витамина необходимость коррекции обмена витамина DD у 50% у 50% обследованных лиц с АИТ (12,5% обследованных лиц с АИТ (12,5% — имели гиповитаминоз имели гиповитаминоз DD33 и 37,5% и 37,5% — недостаточное содержание витамина недостаточное содержание витамина DD33, не опустившееся ниже границы , не опустившееся ниже границы гиповитаминоза). В наших более

северных широтах удельный вес гиповитаминоза). В наших более северных широтах удельный вес гиповитаминозгиповитаминоза, правда, оказался существенно выше. По нашему мнению, а, правда, оказался существенно выше. По нашему мнению, дефицит холекальциферола у лиц, страдающих гипотирозом в исходе АИТ, дефицит холекальциферола у лиц, страдающих гипотирозом в исходе АИТ, связан с тем, что они теряют способность к полноценному синтезу этого связан с тем, что они теряют способность к полноценному синтезу этого витамина под влиянием естественной инсоляции. Не исключено, что дефицит холекальциферола под влиянием естественной инсоляции. Не исключено, что причиной то причиной этого являются существенные функциональные и органические изменения этого являются существенные функциональные и органические изменения функции кожи вследствие развивающихся при гипотирозе микседемы и функции кожи вследствие развивающихся при гипотирозе микседемы и геродермы [7], тем более в регионе, где инсоляция большую часть года геродермы [7], тем более в регионе, где инсоляция большую часть года значительно снижена.значительно снижена.

Если, согласно современным рекомендациям [2еменным рекомендациям [2—3], у большинства больных с самой разнообразной патологией необходимо определять уровень 25(ОН)D₃, то тем более каждый пациент с патологией щитовидной железы, то тем более каждый пациент с патологией щитовидной железы, особенно с признаками гипотироза, непременно должен быть исследован на особенно с признаками гипотироза, непременно должен быть исследован на содержание в крови витамина D₃, что поможет врачу понять происхождение ряда симптомов гипотироза, обусловленных дефицитом этого витамина. ряда симптомов гипотироза, обусловленных дефицитом этого витамина.

Следовательно, пациенты, страдающие АИТ Хасимото и гипотирозом, помимо постоянной лечебно-заместительной терапии тиреоидными гормонами (левотироксином), должны обязательно (одновременно с левотироксином!) принимать и адекватные дозы холекальциферола (витамина DD33), а также препараты кальция, что будет способствовать более успешному устранению у них ряда симптомов гипотироза и восстановлению в более короткие сроки здоровья и трудоспособности.

Итальянские авторы оценивают эффективность назначения витамина DD33 при АИТ в 88,5% (доля больных, у которых добавление витамина к базовой терапии левотироксином привело к улучшению) [18]. Наш многолетний опыт в целом это подтверждает. Недавнее обнаружение турецкими авторами [22] сниженной при АИТ экспрессии мастер-гена FOXP3, ведающего дифференцировкой T-регуляторов (основных агентов, обеспечивающих аутопериферическую аутоиммунитет в физиологических пределах), равно как и доказательства возможности стимулировать эту экспрессию приемом витамина DD — дают объяснение этим саногенным эффектам.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
БИОМЕДИЦИНЫ – 2020**

**СБОРНИК ТЕЗИСОВ
XXVI ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

26-27 марта 2020 года

**Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2020**

Мамбетова Ф.М.

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, АНДРОГЕНИЗМ И ЖЕНСКАЯ АЛОПЕЦИЯ

(Научный руководитель – к.м.н., доцент Строев Ю.И.)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. При заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) алоpecia (АП) – тирогенная и может наблюдаться при различной функции ЩЖ, но особенно при гипотирозе, который наблюдается все чаще как следствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото. При этом волосы становятся грубыми, сухими, ломкими, истончаются. Народные и высокой стоимости средства для устранения облысения, часто бесполезны. АП – привычный удел мужчин и объясняется обычно андрогенизмом (АГ). Но при гипотирозе любой этиологии, в частности, при АИТ, в аденогипофизе под влиянием тиролиберина нарастает продукция пролактина (ПРЛ), что у женщин подавляет стероидогенез в яичниках и может служить причиной АГ с АП (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И., 2017).

Цель. Изучить эндокринологические аспекты АП женщин, страдающих АИТ Хасимото.

Материал и методы. Проведён анализ эндокринологического статуса у 72 лиц женского пола в возрасте от 6 до 69 лет (ср. возраст – 37,6±1,6 г.), обратившихся к эндокринологу по поводу различной патологии ЩЖ. У них были исследованы ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, ПРЛ, тестостерон (ТС), проведено УЗИ ЩЖ.

Результаты. У большинства женщин (из 72 у 47 – 62,3%) главным поводом для обращения к эндокринологу была АП: легкая – у 17 (23,6%) женщин, средней тяжести – у 11 (15,3%), тяжёлая – у 21 (29,2%), до тотальной АП в 3 случаях. По анамнестическим и объективным данным, все женщины имели разные стигмы соединительнотканной дисплазии марфаноподобного фенотипа. На основании полученных лабораторно-инструментальных данных у всех был диагностирован АИТ с исходом в гипотироз различной тяжести в 70 (97,2%), в хаситоксикоз – в 2 случаях – 2,8% (у них были выявлены АТ к рецепторам ТТГ – 1,7 и 3,13 МЕ/л). Кстати, у 2 этих женщин АП не было. У женщин без АП уровень ТТГ составил 1,4±0,2 мкМЕ/мл, св. Т3 – 7±2,1 пМ/л, св. Т4 – 19,3±4,9 пМ/л, АТ к ТГ – 58±28,5 МЕ/мл, АТ к ТПО – 91,9±56,2 МЕ/мл, ПРЛ – 262,3±36,9 мкМЕ/мл, ТС – 1,1±0,2 нг/мл. В зависимости от степени тяжести АП исследованные параметры, в сравнении с группой женщин без АП, изменялись: снижались уровни св. Т3 и св. Т4, нарастали уровни ТТГ, ПРЛ и ТС. Так, при легкой АП ТТГ был – 1,6±0,65 мкМЕ/мл, св. Т3 – 6,69±0,22 пМ/л, св. Т4 – 18,68±1,23 пМ/л, АТ к ТГ – 50,97±МЕ/мл, АТ к ТПО – 91,94,09±75,1 МЕ/мл, ПРЛ – 313,06±55,7 мкМЕ/мл, ТС – 1,2±0,19 нг/мл. Уровни АТ к ТГ и АТ к ТПО особой динамикой не отличались. Однако при тяжелой АП все параметры были хуже, чем во всех предыдущих группах: ТТГ – 2,1±0,3 мкМЕ/мл ($p<0,05$), св. Т3 – 4,9±0,3 пМ/л ($p<0,05$), св. Т4 – 14,5±0,5 пМ/л ($p<0,001$), АТ к ТГ – 236±19,5 МЕ/мл ($p<0,01$), АТ к ТПО – 379,8±73,3 МЕ/мл ($p<0,01$). В сравнении с женщинами без АП, явно вырос уровень ПРЛ – 389,4±47,6 мкМЕ/мл ($p<0,001$) с тенденцией к АГ (ТС – 1,3±0,2 нг/мл). При лечении женщин левотироксином и, по показаниям, агонистами дофамина АП постепенно уменьшалась, а у 1 из 3 женщин с тотальной АП она вообще исчезла.

Выводы. АП – один из самых частых (62,7%) симптомов гипотироза у женщин с АИТ и обусловлена аутоиммунным патогенезом. При этом АП существенно связана с тяжестью гипотироза и АГ в результате гиперпролактинемии.

Работа поддержана грантом Правительства РФ

(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.)

о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных