ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра патологии

Допускается к защите:

заведующий кафедрой патологии

к.м.н., доцент Чурилов Л.П.

« » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**АУТОИММУННЫЙ АНТИТИРОИДНЫЙ СПЕКТР**

* **ЖЕНСКАЯ РЕПРОДУКТИВНОСТЬ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО**

Выполнила:

студентка 601 гр.

Розыева Хуршида

Научный руководитель: профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2020

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ............................................4

Введения …………………………………...........………......................................5

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…………………………………..................................9

* 1. Эпидемиология и этиология аутоиммунного тироидита.....9
  2. Патогенез аутоиммунного тироидита...................................14
  3. Клиника, диагностика и лечение АИТ.................................17

1. Аутоиммунный тироидит и репродуктивная система женщины….......21

2.1. Влияние гормонов ЩЖ на функцию репродуктивной

системы 21

2.2. АИТ и бесплодие .........26

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……………......32

2.1. Материал исследования ………………………………............................32

2.2. Методы исследования…………………………………............................32

2.3. Статистическая обработка полученных данных 33

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 34

3.1. Возрастная характеристика пациенток, страдающих аутоиммунным

тироидитом 34

3.2. Характеристика обследованных женщин с аутоиммунным тироидитом

при различной функции щитовидной железы 38

3.3 Распределение по первичным и вторичным бесплодием 42

3.4. Характеристика обследованных енщин с аутоиммунным тироидитом в

различные репродуктивные периоды 44

3.5. Результаты МРТ гипофиза и лабораторных исследований

у женщин с аутоиммунным тироидитом 44

Заключение 46

Выводы…………………………………………………………………………..48

Список литературы……………………………………………………………..50

Приложения ………………………………………………………….................58

**Список использованных сокращений**

АИТ – аутоиммунный тироидит

АТ к РТТГ – аутоантитела к рецепторам тиротропного гормона

АТ к ТГ – аутоантитела к тироглобулину

АТ к ТПО – аутоантитела к тиропероксидазе

КЗ – кортизол

ПМС – предместруальный синдром (мастодиния)

ПРЛ – пролактин

РА – ревматоидный артрит

РС – рассеянный склероз

Св. Т3 – свободный трийордтиронин

Св. Т4 – свободный тироксин

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

CРК – синдром раздражённого кишечника

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТС – тестостерон

ТРГ – тиролиберин

ТТГ – тиротропный гормон

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение Са++ – ионизированный кальций D – витамин D

D2 – эргокальциферол

D3 – холекальциферол

Mg – магний

Р – фосфор

**Введение**

* настоящее время проблема восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста находится в эпицентре внимания врачей во всем мире. Бесплодие является актуальной медико-социальной проблемой и для нашей страны, а число бесплодных пар неуклонно увеличивается с каждым годом [40]. По оценкам ВОЗ, бесплодны 5% популяции – по анатомическим, генетическим, эндокринным и иммунологическим причинам.

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

* др. (60-80%)), а вторичного – воспалительные заболевания женских половых органов (хронический двусторонний сальпингит, эндометрит и др. (80-90%) [39].  
   В Канаде процент первородящих женщин в возрасте старше 30 лет увеличился с 11% в 1987 г. до 26% в 2005 г. В течение этого периода также значительно возрос процент первородящих женщин в возрасте старше 35 лет с 4% в 1987 г. до 11% в 2005 г. и, соответственно, снизился процент первородящих женщин младше 25 лет. Такие тенденции наблюдаются во всем мире. Возраст играет важную роль в способности пары к зачатию. Фертильность снижается с возрастом как у женщин, так и у мужчин, но наиболее выражена данная тенденция у женщин. Для женщины 40 лет шансы наступления беременности не превышают 5%, при этом риск потери беременности на ранних сроках составляет от 34 до 52%. На сегодняшний день средний возраст рождения первого ребенка для женщин на 3,5 года выше, чем три десятилетия назад. Причины этого могут быть связаны с

легкодоступными способами контрацепции, а также с изменением социальной роли женщины в современном мире. Кроме того, определенную роль играет низкая осведомленность женщин о медицинских аспектах бесплодия, ассоциированного с возрастом [40].

Аутоиммунный тироидит представляет собой хронически протекающее, развивающееся на почве нарушения регуляции аутоиммунитета заболевание щитовидной железы (ЩЖ), исходом которого является развитие такого клинико-лабораторного синдрома как гипотироз. При этом в ЩЖ наблюдается лимфоцитарная инфильтрация с характерной диффузно-негомогенной эхографической картиной, а в сыворотке крови пациентов определяется наличие антитироидных аутоантител (прежде всего, наиболее характерных аутоантител к тиропероксидазе и тироглобулину) [42].

По данным различных источников, распространенность нарушений функции щитовидной железы у женщин, страдающих бесплодием, колеблется в интервале 2,48-38,30%. Частота гипотироза в структуре заболеваний ЩЖ у таких женщин при этом достигает 78,4%. При этом носительство антитироидных аутоантител, являющееся характерным признаком аутоиммунного тироидита, выявляется у 5-26% женщин фертильного возраста еще до развития синдрома гипотироза [42, 43]. Наступление беременности у женщин при нелеченом аутоиммунном тироидите, который служит самой частой причиной гипотироза, достаточно проблематично и ассоциировано с высоким риском невынашивания. Если же беременность наступила, то у таких женщин часто развиваются различные её осложнения [35, 44, 45].

**Цель исследования**

Изучить на большом контингенте женщин детородного возраста, проживающих в г. Санкт-Петербурге, клинико-лабораторные проявления тироидита Хасимото и его роль в развитии у них акушерско-гинекологической патологии.

**Задачи исследования**

1. Изучить у женщин с аутоиммунным тироидитом частоту и причины их акушерско-гинекологической патологии.
2. У женщин, страдающих тироидитом Хасимото, изучить частоту и возможные причины как первичного, так и вторичного бесплодия.
3. Изучить значимость спектра тироидных аутоантител в развитии клиники аутоиммунного тироидита и его репродуктологических осложнений.

**Новизна исследования**

1. Изучены частота и возможные механизмы женского первичного и вторичного бесплодия у большой когорты женщин Санкт-Петербурга, страдающих аутоиммунным тироидитом Хасимото.

2. В патогенезе бесплодия и акушерской патологии у женщин с аутоиммунным тироидитом показано значение аутоиммунного компонента, а именно антитироидного аутоиммунитета.

**Практическая значение исследования**

Учитывая высокую частоту и социальную значимость аутоиммунного тироидита, обследование всех женщин, страдающих бесплодием, необходимо начинать с исключения у них аутоиммунного тироидита, вторичной гиперпролактинемии и пролактиномы гипофиза как самых частых эндокринных причин бесплодия в наше время.

**Объем и структура работы:**

Работа изложена на 63 страницах машинистого текста,состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений.

Работа содержит 5 таблиц и 10 рисунков. Библиогорафический указатель включает 62 источников (35 отечественные и 27 зарубежные).

**Глава 1.**

**1.1.** **Эпидемиология и этиология аутоиммунного тиродита**

Аутоиммунный тиродит (АИТ) – struma lymphomatosa (по Hakaru Hashimoto, 1912) – хроническое воспалительное заболевание ЩЖ на почве нарушения регуляции аутоиммунитета, при котором в результате хронически прогрессирурующей лимфоидной инфильтрации этого органа и под воздействием аутоантитело-опосредованных механизмов происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с исходом в первичный гипотироз

1. АИТ, впервые описанный в 1912 году японским врачом Хакару Хасимото (1881–1934) в крайне богатом йодом и приверженном высокойодистой диете регионе под названием «лимфоматозный зоб» [3], вследствие глобального распространения стал социальной болезнью. В России его частота достигает 45 на 1000 населения [4]. АИТ повсеместно в 15–20 раз чаще возникает у женщин, что характерно для многих аутоиммунопатий («правило Нормана Талала») [5, 7, 1]. Последнее можно связать с аномалиями Х-хромосомы, микрохимеризмом в организме рожавших женщин, противоположными эффектами эстрогенов и андрогенов на иммунологические процессы и присутствием в жизни женщин периодов, связанных с гиперпролактинемиями. Как и при других аутоиммунопатиях, риск возникновения АИТ увеличивают эстрогены. При беременности под влиянием плацентарных иммунорегуляторов АИТ может затухать, но после родов часто обостряется, формируя послеродовый гипотироз [2].

АИТ служит главной причиной гипотироза во всех регионах мира, где нет йодного дефицита, в том числе — и в приморском городе Санкт-Петербурге.

АИТ является актуальной проблемой и для 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. Примерно у 20% подростков АИТ развивается на фоне ювенильной гиперплазии ЩЖ [6]. Вероятность развития данной формы 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 [8,9,10]. Имеет значение и еще ряд генетических факторов (см. ниже).

АИТ нередко наблюдается в составе наследственных плюригландулярных аутоиммунных синдромов первого (синдром Уитэйкер-Торпа-Хэндли) и второго (синдром Шмидта) типов. Коморбидность с другими системными и органоспецифическими аутоиммунными болезнями типична для АИТ: он сочетается с аутоиммунным атрофическим гастритом с мегалобластической анемией, синдромом Шёгрена, системной красной волчанкой, склеродермией, аутоиммунными васкулитами, гипофизитом, гипогонадизмом, витилиго, болезнью Аддисона, полиартритами аутоиммунного генеза. Из других заболеваний с АИТ нередко сочетаются атопические дерматиты, сахарный диабет 2-го типа и бронхиальная астма.

Провоцирующими факторами АИТ быть некоторые инфекции — токсоплазмоз, иерсиниоз, вирусные поражения (в частности, вирусом Эпштейна-Барр, энтеровирусами, ретровирусами), применение различных адъювантов: интерферонов, интерлейкина-2, силикона, соединений алюминия в составе косметических препаратов и вакцин, но особенно часто - такого адъюванта, каким считается йод.

* этиологии АИТ играют роль и ряд условий, связанных с незаменимыми факторами питания: дефицит витамина D3, железа и селена (11). В этиологии АИТ изучается роль микроэлементов. Соединения алюминия – адъюванты – провокаторы аутоиммунных реакций у предрасположенных индивидов. Поэтому при любых аутоиммунных болезнях и семейной к ним предрасположенности контакты с соединениями алюминия нежелательны. Однако вопрос о связи алюминия с патологией ЩЖ пока изучен недостаточно [32 ].

Будучи адъювантом, ртуть, способна формировать неоантигены с развитием иммуноповреждений (например, контактного дерматита) у предрасположенных лиц и входит в малых дозах, как и алюминий, в состав некоторых вакцин, однако роль ртути в этиологии АИТ пока не выяснена [32].

В эксперименте АИТ был впервые получен на кроликах — при введении адъювантов с аутоантигенами ЩЖ (модель Роуза-Витебского), а позже на мышах наклонной к аутоиммунопатиям линии, которых поили содержащей йодиды водой (модель Бурека-Роуза) [12].

Больные АИТ находятся в группе повышенного риска развития В-клеточных лимфом (локализованных первично в инфиьтрированной лимфоцитами ЩЖ) и папилярного рака ЩЖ. При длительном существовании АИТ эти новообразования поражают до 5% больных. При полиорганном аутоиммунном синдроме II типа (синдроме Шмидта) всегда имеется сочетание АИТ, аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа, кандидоза и недостаточности надпочечников [13].

Злоупотребление йодом - это существенный фактор этиологии АИТ. Установлено, что распознаваться Т-лимфоцитами, способен только

йодированный тироглобулин (ТГ). Если доступность йода резко увеличивается, альтернативный сплайсинг этого белка и тиропероксидазы может приводить к экспрессии таких их адаптивных разновидностей, к которым лимфоциты индивида не были толеризованы, когда доступность йода была иной. Это может приводить лимфоциты к пролиферации и к гиперактивации аутоиммунного ответа на ТГ и тиропероксидазу, что типично для АИТ [15].

In vitro было продемонстрировано прямое адъювантное влияние йода на функции макрофагов, дендритных клеток, В- и Т-лимфоцитов. Йод повышает активность макрофагов, увеличивает количество циркулирующих

в крови В- и Т- лимфоцитов [17].

В настоящее время АИТ рассматривается как результат мозаичного, аддитивно-порогового воздействия на щитовидную железу ряда факторов окружающей среды, поэтому его распространенность связывают с ухудшением экологической обстановки, в том числе и с ионизирующей радиацией. Так, на территориях, имеющих радиоактивное загрязнение в результате радиационных аварий, частота АИТ возростает почти в два раза [18,19]. О роли наследственности говорит тот факт, что у разнояйцевых близнецов АИТ развивается одновременно только в 3-9%, а у однояйцевых -

в 30-60% случаев. Дети с положительным по АИТ семейным анамнезом, даже оставаясь в состоянии эутироза, имеют более высокие уровни антитироидных аутоантител, близкие к высокому уровню антитироидного аутоиммунитета своих больных АИТ родителей, и тенденцию к снижению уровня свободного тироксина (св.Т4) в крови [20].

Имеются данные о повышенной частоте при АИТ генов HLA DR4 и DR3 (атрофическая форма АИТ, возможно связанная с аутоантителами, блокирующими рецептор ТТГ), DR5 (гипертрофическая форма АИТ), и особенно аллелей DQw3.1 и DQA2, хотя и менее четкие, чем для близкой к АИТ и нередко сочетающейся с ним в форме единого аутоиммунного заболевания ЩЖ болезни фон Базедова - Грейвса. Сообщалось о роли в определении риска развития АИТ полиморфизмов по генам лимфоцитарной тирозин-фосфокиназы 22 (PTPK22) и ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами фактора 4 (CTLA-4), что затрагивает эффективность активации Т-клеток. Среди тироид-специфических генов главными в развитии аутоиммунных расстройств функции ЩЖ являются гены, кодирующие ТГ и рецепторы ТТГ. Эти гены, помимо участия в развитии функциональных нарушений ЩЖ, играют ключевую роль в выработке

аутоантител. В частности, отмечена связь риска развития АИТ и полиморфизма по гену ТГ в 8-й хромосоме, что влияет на аутопрезентацию ТГ [22].

Однако самый важный экзогенный фактор, влияющий на возникновение и течение АИТ - поступление в организм избытка йода с пищей и лекарственными средствами. Перенасыщать организм йодом могут йодированная соль, ламинария, суши, йодированные биодобавки (йодомарин), амиодарон, метацин, рентгеноконтрастные препараты (йопагност, кардиотраст, верографин, урографин, гипак, омнипак и др.)

Потребление йода выще нормы тесно связано с повышенным риском АИТ, что доказано и в эксперименте на животных, и эпидемиологически, в том числе - при анализе долгосрочных последствий сплошной йодопрофилактики эндемического зоба. На йод как на гаптен возможны тяжелые аллергические реакции [21,22,23].

В Российской Федерации патология ЩЖ с годами стала центральной проблемой, связанной с аварией на ЧАЭС. Установлено, что первым последствием радиоактивного облучения был АИТ Хасимото. И это патогенное воздействие есть все основания относить не столько к влиянию радионуклидов (которые, видимо, также внесли свой вклад), сколько к эффекту массированной и часто не контролировавшейся специалистами йодопрофилактики препаратами нерадиоактивного йода, к которой прибегало население. Парадоксально, что заболеваемость АИТ у детей и подростков, получавших недозированную и часто бесконтрольную йодопрофилактику, возросла в сотни раз. На протяжении 20 лет был прослежен катамнез большой группы лиц, побывавших в детском и подростковом возрасте в зоне аварии на ЧАЭС, а далее проживавших в Санкт-Петербурге. Оказалось, что в сравнении с никогда не выезжавшими в эту зону одногодками, у чернобыльцев с возрастом произошло нарастание титров антитироидных аутоантител, и достоверно чаще наблюдись АИТ и гипотироз, особенно у лиц из регионов сильного радионуклидного загрязнения [24]. Наиболее загрязненной радиоактивными изотопами йода Гомельской области Беларуси более 40 % обследованных в 1993 г. детей имели увеличенние ЩЖ, при этом заболеваемость АИТ (с 1988 по 1993 г.) выросла  
этом регионе более, чем в 600 раз, что далеко опережало рост заболеваемости онкологическими болезнями! [25].

С момента аварии на ЧАЭС в 1986 г. по начало XXI века в Санкт-Петербурге при осмотрах подростков-призывников отметили многократное учащение диагноза АИТ [25]. Провоцировать развитие АИТ может, как упоминалось выше, иммуностимулирующая терапия и инфекция (вирусная - HCV или HTLV-1, паразитарная- Toxoplasma gondii, реже - бактериальная - Yersinia enterocolitica, которая больше связана с индукцией аутоиммунитета к рецепторам ТТГ и, как следствие - с базедовой болезнью). Доказано, что любые механические повреждения ЩЖ, даже неосторожная грубая пальпация и диагностическая тонкоигольная бипсия (ТАБ) ЩЖ, способствуют развитию АИТ.

Нельзя не отметить влияния на этиологию АИТ таких условий, как гормональный статус, прием лекарственных препаратов, гиперинсоляция и другие ионизирующие излучения, тяжелые хронические стрессы и сопутствующие соматические заболевания [30].

**1.2. Патогенез аутоиммунного тироидита**

Когда АИТ уже начался, действие вызвавших его факторов, как правило, не изчезает. Особенно неблагоприятно факторы, повышающие риск развития АИТ, влияют на уже нездоровую ЩЖ. Многие из них, в частности — йод и другие адъюванты, отягощают течение АИТ, приводят к его обострениям, нарушают компенсацию. У лиц с АИТ, получающих с лечебной целью гормоны щитовидной железы (левотироксин) и одновременно под влиянием неквалифицированных и непрофессиональных советов и рекламы злоупотребляющих йодом, нарушается действие принципа обратной связи между ЩЖ и аденогипофизом, что сопровождается снижением экспрессии ТТГ, в обычных условиях способствующего длительной компенсации, а в дальнейшем дело может обернуться даже йод-индуцированным гипотирозом [26]. Селен и йод как микроэлементы во многом антагонистичны, к тому же первый участвует в работе дейодиназ, необходимых для продукции высокоактивного Т3, в связи чем селеновый дефицит усиливает патологическое воздействие на ЩЖ избытка йода, нарушает компенсацию [27].

регуляции аутоиммунитета к ЩЖ важную роль отводят также эндогенным факторам – гормонам и аутакоидам: половым стероидам, пролактину, кортизолу, лептину, витамину D, TGF-β и другим цитокинам. Сами гормоны ЩЖ – не иммунодепрессанты, но они могут подавлять продукцию аутоантител (как к самой ЩЖ, так и к экстратироидным аутоантигенам), ибо способствуют ускорению апоптоза лимфоидных клонов. Поэтому в ряде случаев они обладают иммуномодулирующим эффектом и могут рассматриваться при АИТ в качестве не только заместительной, но и весьма действенной иммуномодулирующей терапии [28,29].  
 При этом пролактин (ПРЛ) и кортизол (КЗ) оказывают разнонаправленное воздействие на антитироидный аутоиммунитет: так, КЗ

– системный иммуносупрессор, а ПРЛ – его антагонист, системный и пара/аутокринный иммуностимулятор. Поэтому титры антитироидных

аутоантител при АИТ коррелируют с уровнем этих гормонов противоположно (положительно - с пролактином и отрицательно — с кортизолом) [30].

АИТ – прогрессирующее без лечения, пожизненное аутоиммунное заболевание с характерным одновременным развитием как гиперчувствительности немедленного, так и замедленного типов против антигенов ЩЖ. По мере разрушения ткани ЩЖ цитотоксические лимфоциты и аутоантитела постепенно приводят к развитию гипотироза. Гипофизарные и периферические компенсаторные механизмы этому противостоят. Нарастает продукция тиролиберина и ТТГ, что ведет к

гиперплазии оставшихся тироцитов. Из-за клональной неоднородности их реакции на ТТГ она может протекать с образованием микроузлов, дополняющих диффузно-неоднородную эхографическую картину ЩЖ, порождаемую микрогранулематозным воспалением с его лимфоидной инфильтрацией. В силу компенсации, при АИТ длительно существует латентный, скрытый гипотироз с компенсаторным возрастанием перехода Т4

* Т3, когда уровень Т3 растет, а Т4 падает, но при этом уже повышается и концентрация ТТГ. В конце концов падает продукция и Т3, что приводит к ещё большему нарастанию уровня ТТГ [35].

Примерно 90% случаев приобретённого гипотироза начинаются с такого субклинического АИТ. При этом ЩЖ может увеличиваться, приобретать плотно-эластическую консистенцию («лимфоаденоидный зоб»). Лимфопролиферативные изменения в ЩЖ настолько характерны, что при ТАБ в ее ткани иногда наблюдаются вторичные лимфоидные фолликулы, как в периферическом лимфоидном органе. Наряду с малыми лимфоцитами здесь присутствуют и плазматические клетки, а также нарастает количество оксифильных богатых митохондриями клеток Хюртле. Последние содержат мутации митохондриальной ДНК и расцениваются как признак дисплазии, имеющей преднеопластическое прогностическое значение [35].

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 сенсибилизированы против собственных тироглобулина и микросомальных антигенов [35].

Самая характерная серологическая находка при этом – АТ к ТПО. Их титр коррелирует с тяжестью АИТ. Возможно сочетанное или попеременное  
появление как блокирующих, так а стимулирующих антител к рецепторам ТТГ (АТ к РТТГ) [35].  
 При наличии АТ к РТТГ больной может развивать комбинированную картину АИТ и базедовой болезни (см. выше), что называют «хаситоксикозом» или «аутоиммунным заболеванием щитовидной железы». При нем, несмотря на общую тенденцию к убыли тироцитов, долгое время может присутствовать или эпизодически появляться гипертироз, когда содержание Т3 и Т4 повышено, а уровень ТТГ может вообще не определяться (35).

При АИТ поражается не только ЩЖ. Аутоантитела к ТПО, ТГ и ряду минорных аутоантигенов взаимодействуют со структурами головного мозга,

* том числе — его кровеносными сосудами, нейронами и глией. Поэтому при АИТ, не только в силу изменений в содержании тироидных гормонов, сильно воздействующих на мозг, но и в результате собственно аутоиммунных процессов может формироваться психоневрологическая симптоматика, объединяемая в понятие «энцефалопатия Хасимото». Существенное увеличение титра АТ к ТПО коррелирует с развитием депрессивной поведенческой симптоматики. [11, 51].

**1.3. Клиника, диагностика и современное лечение АИТ**

Клиническая картина АИТ в начальных стадиях малосимптомна, и пациентами болезнь обычно не замечается. Основной симптом – увеличение ШЖ, которое, как и узлы в ней, часто выявляется случайно при УЗИ ЩЖ. Диффузная форма АИТ наблюдается всего у 25% лиц [3]. Структура ЩЖ обычно неоднородная, гетерогенная с мелкими узлами [34].  
 По мере инфильтрации лимфоцитами и деструкции ткани ЩЖ усиливается выработка ТТГ, что на некоторое время обеспечивает организм тироидными гормонами, а затем постепенно развивается клинически выраженный гипотироз [1].  
 В зависимости от с тепени функционального расстройства ЩЖ различают следующие варианты AИT: 1) эутироидный; 2) гипертироидный;

1. гипотироидный.

* отдельных больных эутироидное состояние может сохраняться долго, особенно у молодых, что объясняется у них хорошими регенеративными способностями тироцитов [34].

Однако около 20% лиц с АИТ уже при первом обращении к врачу имеют признаки гипотироза [37]. Последние могут быть нерезко выраженными и выявляться только при тщательном расспросе пациента: забывчивость, утомление, сонливость, прибавка веса, зябкость (спят в тёплых носках), алопеция, запоры. В случаях выраженного гипотироза появляются все типичные симптомы этого заболевания — бледность и сухость кожи, характерная пастозность лица и пальцев рук, тупое выражение лица, микседемные отеки, прикусы отёчных щек (симптом Ю.И. Строева), брадикардия, повышение минимального АД, глухость сердечных тонов [34].

У лиц женского пола наблюдаются расстройства менструального цикла в виде нерегулярности месячных, альгоменореи, задержки менструаций вплоть до аменореи, снижения либидо. Это сопровождается нередко предменструальным синдромом (мастодиния, раздражительность, булимия, прибавка веса за счёт отёков). На этом фоне может развиваться анемия как железодефицитная, так и аутоиммунная за счёт развития аутоиммунного атрофического гастрита с нарушением усвоения витамина В12. Иногда анемия может быть среди наиболее выраженных клинических признаков АИТ с гипотирозом [34].

Оказывается, что прежде так именовавшиеся «спонтанные» гипотирозы в 95% наблюдений являются также следствием АИТ [34].

Реже АИТ может манифестировать транзиторной тиротоксической фазой (хаситоксикоз). В отличие от тиротоксикоза при болезни Грейвса– фон Базедова, хаситоксикоз протекает более легко и реже сопровождается  
выраженным экзофтальмом. При этом он может самостоятельно регрессировать даже без тиростатиков в результате перевеса эффекта АТ к ТПО над стимулирующими АТ к РТТГ [1]. АИТ – единственное аутоиммунное заболевание, при котором может наступить спонтанный регресс болезни, в отличие, например, от РА или СКВ, которые всю жизнь лишь прогрессируют [54]. В этом кроется уникальность аутоиммунитета при АИТ, когда гипотироз может трансформироваться в тиротоксикоз и наоборот, в зависимости от сочетанного действия антитироидных аутоантител различной специфичности – как агонистов, так и антагонистов рецепторов ТТГ и других тироидных антигенов-мишеней [37].

Кожа на тыле ладоней и предплечьях может при АИТ быть шершавой

с ороговением локтей, коленей и пяток. У детей возможна задержка роста, однако у лиц с врожденными дисплазиями соединительной ткани марфаноподобного фенотипа – рост может быть весьма высоким, но при явном дефиците массы тела [6].

В последние годы получила широкое распространение цитологическая диагностика АИТ с помощью ТАБ. Однако отмечено, что ТАБ неоходимо делать только приналичии в ЩЖ подозрительных на онкологическую патологию узлов, так как даже микротравма ЩЖ при ТАБ может обострять аутоиммунные процессы в ней. И конечно, основное место в диагностике АИТ остается за определением антитироидных аутоантител, тироидных гормонов, ТТГ и анализом ультрасонографических изображений ЩЖ. По литературным данным, частота, с которой встречаются антитироидные аутоантитела и их уровень у больных АИТ весьма различны, и иногда такие аутоантитела могут даже не определяться (поскольку патогенетически ведущая роль при АИТ принадлежит клеточной, а не гуморальной аутоагрессии), но рано или поздно все равно они могут обнаруживаться. При этом их титр далеко не всегда соответствует тяжести АИТ и гипотироза. Высокий титр АТ к ТГ определяется у 30–70% больных АИТ [1]. О функциональном состоянии щитовидной железы в основном судят по клинической картине, а также по концентрации ТТГ. Особенно трудны для распознавания стертые, субклинические формы гипотироза. У таких больных базальный ТТГ может быть в пределах нормы [38].

В настоящее время в диагностике AИT радионуклидная сцинтиграфия применяется редко, так как используемые для этого радионуклиды небезрзличны для аутоиммунного процесса в ЩЖ, да и диагностическая ценность метода при АИТ невелика. Для диагностики AИT, особенно при наличии в ней подозрительных узлов, чаще и эффективнее используют термографию, тироидолимфографию, МРТ [1].

Лечение АИТ 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. Заместительную (а по современным данным — вместе с тем и иммуномодулирующую) терапию гипотироза левотироксином натрия необходимо применять пожизненно [1].

По мнению ряда авторов, больных с аутоиммунным тироидитом и гипотирозом следует начинать лечить левотироксином, не дожидаясь положительных «диагностических титров» антитироидных аутоантител, а руководствоваться при этом наличием симптоматики гипотироза и характерной ультрасонограммы ЩЖ. [54].

Хороший эффект может быть получен от лечения дробными дозами левотироксина: приблизительно за 30 минут до завтрака, а оставшуюся часть адекватной дозы – 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 отношении ликвидации расстройств менструального цикла за счёт подавления ночного выброса гипофизом пролактина [6].

**2. Аутоиммунный тироидит и репродуктивность**

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

* последние годы частота аутоиммунных заболеваний ЩЖ у женщин репродуктивного возраста составляет 10–26% и имеет тенденцию к росту.

Наличие антитироидных аутоантител ассоциировано с повышенным риском невынашивания беременности, и преждевременных родов. По данным Stagnaro-Green A.,Abalovich M. et al., риск спонтанного аборта в первом триместре беременности у женщин с бессимптомным АИТ в 2–4 раза выше, чем у женщин без тироидной патологии [46].

По результатом работ зарубежных авторов предпологается что циркулирующие аутоантитела щитовидной железы, скорее всего, действует маркер общего иммунного дисбаланса со сложными изменениями на фоне этого органа специфического заболевание, влияющее на иммунологические отношения между мать и зародыш. Экспрессия генов в эндометрии человека, в зависимости от стадии менструального цикла, позволяя размышлять о роли гормонов щитовидной железы и ТТГ в физиология эндометрия человека (то есть пролиферация, созревание)и, возможно, в процессе имплантации и ранней бластоцисты[16].

Также возможно, что антитела щитовидной железы имеют прямую эмбриотоксичность[16].

Подчеркиваяется важный эффект аутоиммунитета щитовидной железы на женские репродуктивные сбои. Наличие той же тенденции после лечения ИКСИ представляет особый интерес в этом контексте. Недавний метаанализ на женщинах с клинической беременностью, не выявлено различий в показателях выкидышей ИЛИ 0,95, 95% ДИ [0,48–1,87], р 0,31) , указывая, что женщины с TAI, которые беременеют после лечения ИКСИ был похожий риск выкидыша в первом триместре, что женщины без ТАИ[16].

Последние Американсуие рекомендации по патологии ЩЖ и беременности выявили, что нет достаточных доказательств рекомендовать за или против универсального скрининга на ненормальные концентрации ТТГ до зачатия, кроме женщин, планирующих АРТ или те, которые, как известно, положительны для ТПО-абс.Заявление Американского общества репродуктивной медицины упоминает, что имеющиеся данные поддерживают рутинное измерение ТТГ у бесплодных женщин, пытающихся забеременеть[16].

Функция ЩЖ находятся в тесной взаимосвязи с системой «гипоталамус-гипофиз-яичники» благодаря наличию общих регулирующих центральных механизмов. Гонадная и тироидная функции регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза: соответственно, фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ), пролактином (ПРЛ) и тиротропным гормоном (ТТГ). Тиротропин-рилизинг-фактор (переименованный после установления его трипептидной структуры в тиролиберин - ТРГ) стимулирует продукцию не только ТТГ, но

и ПРЛ, являясь сильным (хотя и не единственным) пролактолиберином. Поэтому нарушение баланса в гипофизарно-тироидной системе приводит к изменению синтеза пролактина и гонадотропинов [47].

При первичном гипотирозе из-за снижения уровней Т3 и Т4 секреция ТРГ повышается. Поэтому при гипотирозе даже у детей и подростков повышается уровень не только тиротропного гормона, но и другого гормона аденогипофиза – ПРЛ, который мощно воздействует на развитие всех иммунных (в том числе - аутоиммунных) процессов в организме. Таким образом, между АИТ, гипотирозом и выработкой ПРЛ образуется порочный круг. Нарушение баланса в гипофизарно-тироидной системе приводит к изменению синтеза гонадотропинов, при этом у женщин возникает избыток андрогенов, а у мужчин – эстрогенов, что является у них главной причиной одной из форм аутоиммунного бесплодия, в основе которого лежит гипотироз в исходе АИТ [52,53].

Поэтому патология ЩЖ может вызвать такие нарушения в репродуктивной системе, как преждевременные или позднее половое созревание, аменорею, галакторею, ановуляцию, вторичный синдром поликистозных яичников (СПЯ) При первичном гипотирозе в исходе АИТ нарушения менструального цикла наблюдаются у 33–80% женщин [47].

Эстрогены оказывают на ЩЖ стимулирующее действие путем пермиссивного повышения тропности тиротрофов гипофиза к ТРГ. При гипоэстрогении, наоборот, происходит снижение чувствительности тиротрофов, что может привести у женщин к вторичному гипотирозу с недостатком эстрогенов, например, при естественной и хирургической менопаузе, синдроме истощенных яичников, синдроме резистентных яичников [46].

При гипотирозе нарушаются процессы синтеза, транспорта, метаболизма и эффектов половых гормонов, снижается чувствительность яичников к действию гонадотропинов, нарушается периферический метаболизм эстрогенов: вместо синтеза катехолэстрогенов через 2-гидроксилирование начинает синтезироваться эстриол, а он – самая малоактивная фракция эстрогенов. При выраженном гипотирозе это клинически проявляется ановуляцией, аномальными маточными кровотечениями или аменореей [50]. Хроническая ановуляция способствует усилению синтеза и секреции яичниковых андрогенов. Недостаток глобулина, связывающего половые стероиды, приводит к увеличению количества свободного биологически активного ТС, т.к. снижаются уровни общего тестостерона и эстрадиола. Таким образом у женщин можно объяснить частое сочетание гипотироза с гирсутизмом [42].

Сочетание первичного гипотироза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом у врослых женщин называется синдромом ван Вика—Росса —Хеннеса. Длительная стимуляция аденогипофиза ТРГ приводит к гипертрофии тиротрофов и пролактотрофов, в результате чего (при дополнительных соматических мутациях, детерминирующих переход от гиперплазии к неоплазии) часто как у мужчин, так и у женщин возникает «вторичная» аденома гипофиза, которая сегодня рассматривается как вариант опухоли, ассоциированной с лимфоцитарным аутоиммунным гипофизитом (по типу ассоциации АИТ с некоторыми неопластическими процессами тироидной локадизации). При длительной заместительной терапии левотироксином объем аденогипофиза уменьшается и может даже развиться синдром «пустого турецкого седла», хотя последний чаще является следствием аномалии развития гипофиза. В исследованиях с помощью рентгеноконтрастной МРТ гипофиза обнаружено, что аденома гипофиза – пролактинома – встречается 42 %, неоднородная структура гипофиза (свойственная лимфоцитарному гипофизиту) – у 33%, а нормальная МРТ-картина гипофиза – лишь 19% лиц с АИТ [40].

Некоторые экспериментальные работы свидетельствуют о наличии в в яичнике рецепторов к ТТГ и Т3, что подтверждает возможность прямого влияния тироидных нарушений на стероидо- и оогенез [47]. На клеточном уровне тироидные гормоны действуют синергично с ФСГ, оказывая прямое стимулирующее воздействие на функции гранулезных клеток, включая их дифференцировку, а также стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом [52]. Более того, и гонадотропины, и тироксин необходимы для достижения благоприятных условий для имплантации [53]. Было показано, что предиктором неудачного оплодотворения женщин с помощью ЭКО является преимущественно повышенный уровень ТТГ [48]. Результативность ЭКО резко снижается даже при субклиническом АИТ, а лечение левотироксином улучшает результаты ЭКО при АИТ (Safarian et al., 2019 a,b; Pellicione F. et al., 2018).

В современных работах итальянских ученых обсуждается вопрос о необходимости лечения субклинического гипотиреоза (ЩЖ) у женщин, получающих вспомогательные репродуктивные технологии (арт). Кроме того, известно, что контролируемые протоколы гиперстимуляции яичников (COH) могут ухудшать работу щитовидной железы. Таким образом, мы оценили, положительно ли прием левотироксина (L-T4) у женщин с СН перед проведением арт влияет на основные репродуктивные исходы. Мы ретроспективно проанализировали данные по экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) 4147 женщин, прошедших 6545 циклов в центре третичного ухода ЭКО (январь 2009–декабрь 2014). Лечение L–T4 (1,4-2,0 мкг/кг) было предложено всем женщинам с предцикловой ТТГ >2,5 мМЕ/л до начала ког, и основные исходы арт были сопоставлены у эутиреоидных и L-T4-обработанных женщин, перенесших арт. Среди 4147 женщин 1074 (26%) были поражены Щ и получали лечение L-T4 до начала ЦОГ. Статистически значимых различий между группой женщин, получавших L-T4, и группой женщин с эутиреозом в отношении частоты наступления беременности, соответственно, за цикл не наблюдалось (27,67% против 26,37%; p = .314) и на один перенос эмбрионов (30,13% против 29,17%; p = .489), живой коэффициент рождаемости, соответственно, за цикл (21,58% против 20,38%; p = .304) и на перенос одного эмбриона (23,49 против 22,54%; p = .449) и остальные первичные и вторичные конечные точки эффективности. Раннее лечение L-T4 для бесплодных женщин с тонкой дисфункцией щитовидной железы может смягчать и защищать от негативных эффектов патологии в работе ЩЖ в условиях арт[33].

Установлена связь между овариальным резервом, функцией ЩЖ и носительством антитироидных аутоантител. Так, среди женщин с бесплодием неясного генеза снижение концентрации св. T3 ассоциировалось со снижением количества антральных фолликулов. Среди носительниц АТ к ТПО было отмечено меньшее число антральных фолликулов, т.е. менее 8. Отмечено, что в общей популяции 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. Любопытно, что функция ЩЖ и наличие антител на уровень ФСГ не влияют [53]. Существует прямая зависимость только между концентрацией св. T3 и носительством АТ к ТПО и количеством антральных фолликулов. Отсутствие аналогичной способности у ТТГ и св. T4 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 [56].

Таким образом, гормоны ЩЖ оказывают сложное прямое и опосредованное влияние на женскую репродуктивную систему. Тяжелые йоддефицитные состояния наряду с эндемическим зобом и кретинизмом также могут вызывать нарушения репродуктивной функции за счет гиперпролактинемии [47].

**2.2. Aутоиммунный тироидит и бесплодие.**

* настоящее время в мире насчитывают около 48,5 млн бесплодных пар, из них почти половина испытывает трудности с рождением первенца. Аналогичная картина наблюдается и РФ (здесь первичное бесплодие составляет около 2%). При этом в РФ каждая третья женщина, достигшая возраста 35 лет, рискует остаться бездетной. Большую тревогу вызывает факт, что к этой проблеме стало добавляться психологическое бесплодие, т.е. устойчивое нежелание биологически способных к деторождению индивидов иметь детей [55].

Первые данные о связи аутоиммунной патологии ЩЖ с невынашиванием и преждевременными родами были опубликованы в 1990 году и в дальнейшем подтвердились рядом исследований. Так, частота возникновения самопроизвольных абортов у носительниц АТ к ТПО выше, по сравнению с группой женщин, у которых в крови они отсутствуют. У женщин фертильного возраста с привычным невынашиванием (более трех случаев выкидышей в анамнезе) титры АТ к ТПО и АТ к ТГ достоверно выше [57, 58].

На репродуктивную функцию как мужчин, так и женщин влияет множество заболеваний. Но особое место среди них занимает АИТ, заболеваемость которым на планете прогрессивно нарастает. Ему подвержены почти 20% женщин планеты, причём преимущественно детородного возраста. Парадоксальное влияние на современную репродуктивность женщин и мужчин оказывает именно патологический аутоиммунитет. Проблема не сводится только к последствиям АИТ, поскольку описаны аутоиммунные вторичный и первичный гипогонадизм, связанные с аутоантителами к гипофизу и гонадам, аутоиммунные формы

нарушения сперматогенеза, нарушения вынашивания при антифосфолипидном синдроме и пр. Такие системные аутоиммунные заболевания, как СКВ и антифосфолипидный синдром могут быть причиной серьёзных форм репродуктивной патологии. Так, примерно у 25% пациенток с СКВ наблюдаются повторяющиеся выкидыши. Беременные женщины с антифосфолипидным синдромом, не прошедшие лечение, рискуют потерять плод в течение второго или третьего триместра в 80–90% случаев. Бесплодие, связанное со специфическими аутоиммунными заболеваниями органов, возникает при наличии аутоантител к стероидогенным клеткам (17-

альфа-стероидгидроксилазе), при аутоиммунном оофорите (антиовариальные аутоантитела обнаруживаются при ранней менопаузе, при синдроме поликистозных яичников; показана зависимость их образования от повреждения гонад при неоднократных пункциях яичников в протоколе ЭКО). Бесплодие может развиваться при аутоиммунном лимфоцитарном гипофизите, аддисоновой болезни, синдроме Иценко-Кушинга, который тоже изредка может быть результатом аутоиммунной стимуляции роста и функций адренокортикоцитов. Наконец, по патогенезу к аутоиммунным формам бесплодия примыкает неаутоиммунное, но иммунозависимое нарушение репродуктивности при наличии антиспермальных антител – особеннно у женщин, имевших много половых партнеров [59]. В крови (чаще на фоне воспаления женских половых органов) обнаруживаются антиспермальные антитела типа IgG, тогда как в сперме преобладают в основном секреторные IgA. Эти антитела вызывают агглютинацию и блокируют подвижность сперматозоидов. Следствием этого является неспособность последних преодолеть цервикальную жидкость. Если же сперматозоидам всё-таки это удалось, то антитела прикрепляются к акросоме и препятствуют контакту сперматозоида с яйцеклеткой. К мужскому бесплодию может приводить аутоиммунный орхит, в том числе – при системном IgG4- зависимом аутоиммунном заболевании, а также на фоне травмы гонад и хронического алкоголизма [59].Но именно АИТ является наиболее массовой аутоиммунной эндокринопатией, затрагивающей репродуктивный потенциал.

Все это послужило причиной появления нового медицинского термина

– «аутоиммунное бесплодие», которое весьма типично для АИТ [55]. Некоторые инфекции, поражающие мочеполовую систему, например,

хламидийная, провоцируют не только бесплодие, но и аутоиммунитет против разных тканей и органов, в том числе против гонад и ЩЖ [55].

Снижение репродуктивности весьма типично для АИТ. Причины этого комплексные. При АИТ установлены увеличение инфильтрации эндометрия Т-киллерами и уменьшение там числа сдерживающих аутоиммунитет Т-регуляторов, изменение в матке местного спектра аутакоидов с уменьшением концентраций способствующих вынашиванию интерлейкина-4 и интерлейкина-10 и увеличением — препятствующего этому — γ-интерферона. Доказаны перекрёстная реактивность АТ к ТГ и АТ

к ТПО с антигенами плаценты (рецепторами гонадотропинов, белками zona pellucida и др.). Тенденция к нехватке витамина D3 параллельно способствует как невынашиванию, так и развитию аутоиммунитета.

Немаловажно, что для обеспечения нормальной репродуктивности необходим оптимальный уровень тироидных гормонов, в частности Т3, а в период беременности — кратковременный прирост их продукции, обеспечивающий гормональную перестройку, связанную с деятельностью желтого тела беременности. Поэтому по мере развития гипотироза как осложнения АИТ репродуктивный потенциал еще более снижается, особенно это касается расстройств овуляции. К тому же гипотироз беременных нарушает дифференцировку и развитие зародыша, что само по себе приводит к выкидышам, особенно — ранним [3–10]. Если причины бесплодия связаны с АИТ и гипотирозом, то классическое ЭКО менее эффективно, а применение эстрогенов может при этом даже обострить аутоиммунопатии [59].

В мета-анализе девяти исследований, которые включали 4396 женщин, Буснелли и соавт. попытался оценить связь между АИТ и результатами циклов ЭКО/ИКСИ. Но нет значительного различия в количестве извлеченных ооцитов.Опираясь на теорию, что антитиреоидные антитела могут связывать антигены, экспрессируемые в zona pellucida, нарушая его функциональную роль, считают, что возможно причина отсутствия различий в этих значениях между группы были из-за данных, проанализированных только в протоколах ICSI, но не в классических протоколах ЭКО. Поэтому они сделали предположение что ИКСИ может преодолеть негативное влияние аутоантител щитовидной железы на поверхности ооцитов[16].

Самый последний метаанализ, проведенный Poppe et al. , включены четыре исследования результатов ИКСИ только у женщин с или без ТАИ.Авторы предполагают, что наличие ТАИ может стать новым показанием, не зависящим от причины бесплодия, для ИКСИ, поскольку это может преодолеть пагубное влияние на качество эмбриона[16].

Исходя из доступной литературы, мы можем сделать вывод, что настоящее данные о роли субклинического гипотиреоза и щитовидной железы на уровень успеха АРТ является спорным. Предложение использовать ИКСИ в качестве предпочтительного метода преодоления бесплодия требует дополнительных исследований, чтобы улучшить наш знания по этому вопросу[16].

ПРЛ или лютеотропин – один из древнейших филогенетически гормонов, вызывающий в организме человека более 300 биологических эффектов. Похожий по строению на соматотропин и плацентарный лактоген, ПРЛ был открыт только в 1930 году как гормон, регулирующий функционирование молочных желёз. Однако сами его эффекты были известны с глубокой древности: так, о галакторее у мужчин упоминается ещё в Талмуде, а Гиппократ Косский писал: «Если небеременная женщина лактирует, то у неё прекращаются менструации». Но основной эффект ПРЛ у обоих полов – репродуктивный, так как он регулирует уровень половых гормонов. При избытке пролактина тормозится выработка KISS-нейронами гипоталамуса кисспептина, который нужен для запуска продукции в подбугорье гонадолиберина. Поэтому снижается эффект гонадотропинов. Следовательно, избыток ПРЛ имеет прямое отношение к бесплодию.

В последние годы изменились и расширились представления о механизмах эффектов ПРЛ. Оказалось, что он ингибирует продукцию нейропептида кисспептина и в ЦНС, и за ее пределами. Кисспептинергические нейроны аркуатного ядра, гиппокампа и других локализаций участвуют в формировании либидо и стимулируют выработку в гонадолибериновых нейронах (лишенных прямой чувствительности к ПРЛ) гипоталамического гонадолиберина, а через него – гонадотропинов у лиц обоего пола, держа под контролем и овуляцию, и сперматогенез. Более того, кисспептин — альдостеронотропный регулятор, один из факторов, контролирующих ангиогенез (в том числе — в плаценте); он также препятствует метастазированию опухолей. ПРЛ через антикисспептидный эффект влияет на репродуктивность [59].

Все сказанное обрисовывает патогенез гиперпролактинемического бесплодия. В начале 70-х гг. ХХ в. было доказано, что гипоталамической гормон ТРГ является одновременно не только стимулятором ТТГ, но и мощным пролактолиберином. Этот эффект подавляется гормонами ЩЖ, дофамином и его агонистами. К сожалению, это редко учитывается иммунологами, изучающими причины бесплодия при АИТ. Но при гипотирозе любого происхождения, особенно при АИТ даже у детей нарастает уровень не только ТТГ, но и ПРЛ как компенсаторного ответа на развивающийся гипотироз.

В настоящее время повсеместно среди детей и подростков нарастает частота депрессивных состояний, что приводит к перманентному приему антидепрессантов, которые, по сути, все способствуют гиперпролактинемии. Гормональные контрацептивы, содержащие много эстрогенов, также пролактиногенны [59, 60].

Существенно повышают продукцию ПРЛ любые блокаторы Н2-рецепторов, а также блокаторы протоновой помпы (омез и его аналоги), что, по нашему опыту, не учитывется некоторыми, не интересующимися эндокринологией гастроэнтерологами. Стимуляторы выброса ацетилхолина (прокинетики – ганатон и его аналоги), вызывают гипепролактинемию. Усиливают продукцию ПРЛ наркоз, все антагонисты дофамина, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, даже невинные в массовом сознании фитотерапевтические пустырник и валериана, в силу чего при длительных приемах любых вышеназванных лекарств в психиатрических стационарах у женщин и даже у мужчин нередко наблюдаются случаи гинекомастии и галактореи [6, 59]. Описана психогенная (психосоматическая) гиперпролактинемия у девущек и женщин

— под гипнозом, при созерцании акта грудного кормления, при психосоматических депривационных нарушениях, связанных с семейными проблемами в детства и даже при страстном длительном желании увеличить бюст- у клиенток пластических хирургов в предоперационном периоде[36].

Повышают секрецию ПРЛ опиаты и кокаин, марихуана, поэтому не удивительно, что у опиатных наркоманок развивается аменорея. Такая неконтролируемая продукция пролактина приводит к так называемому «гиперпролактинемическому синдрому», который практически всегда наблюдается и при доброкачественных аденомах гипофиза – пролактиномах [55, 60].

ПРЛ, продуцируемый, что немаловажно, не только гипофизом, но и самими клетками иммунной системы – лимфоцитами – является доказанным стимулятором аутоиммунитета, способствующим через свои эндокринные и ауто/паракринные влияния развитию и/или обострению многих аутоиммунных болезней. АИТ в этом отношении – тоже не исключение. Чем напряженнее аутоиммунитет, тем глубже гипотироз, тем больше ТРГ, выше гиперпролактинемия – и еще более выражены аутоиммунные процессы. Именно поэтому титры антител к ЩЖ у пациентов с АИТ прямо коррелируют со степенью гиперпролактинемии, а при лечении левотироксином снижаются как уровень пролактина, так и титры антитироидных аутоантител [59, 60].

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Материал исследования.**

Настоящее исследование проведено на базе санкт-петербургской «Клиники семейной медицины – БалтМед Гавань» (главный врач – А. Я. Новиков).

С целью получения объективных данных о состоянии репродуктивной функции у женщин, страдающих тироидитом Хасимото и о состоянии у них спектра антитироидных аутоантител был изучен катамнез когорты из 476 женщин, впервые обратившихся к эндокринологу «Клиники семейной медицины – БалтМед Гавань» в течение 1 года – с 12.01.2015 по 12.01.2016, до лечения тироидными гормонами.

**2.2. Методы исследования.**

* всех пациенток анализировались жалобы при поступлении, выяснялись общий и гинекологический анамнезы. Оценивались результаты измерений роста, массы тела, окружности талии. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) Кетле (Quetelet), а также выяснялось наличие признаков признаков системной дисплазии соединительной ткани.

Проводился анализ данных о функциональном состоянии их щитовидной железы по результатам иммуноферментного исследования плазмы крови на 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. В оценке состоятельности защитно-приспособительных механизмов пациенток рассчитывали индекс ПРЛ/КЗ [61].

Контрольную группу составили 25 здоровых женщин Санкт-Петербурга, у которых были исключены заболевания щитовидной железы и другая эндокринологическая патология.

Все пациентки подвергались ультрасонографическому исследованию (УЗИ) щитовидной железы, а по показаниям – магнитно-резонансной томографии гипофиза (МРТ) с контрастированием. Такими показаниями были повышенные цифры пролактина, а также жалобы на наличие выраженного предменструального синдрома пор типу мастодинии, фиброаденоматоза молочных желез, галактореи, андрогенизма, а также расстройств менструального цикла.

**2.3. Статистическая обработка полученных данных.**

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программного пакета Microsoft Excel с использованием параметрических методов вариационной статистики и расчета t-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых параметров считались статистически значимыми при р <0,05 [62].

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Средний возраст обратившихся к эндокринологу 476 пациенток составил 40,6±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 – 103, от 50 до 59 – 81, от 60 до 69 – 44, от 70 до 77 лет – 12 (Рис.1).

Рис. 1. Возрастная характеристика пациенток, страдающих аутоиммунным тироидитом.

По анамнестическим и объективным данным практически у всех пациенток были разнообразные проявления дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа: 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.

У всех был ***впервые*** установлен диагноз аутоиммунного тироидита Хасимото, согласно критериям Японской тироидологической ассоциации (JTA) 2002 г. на основании пальпаторных данных о щитовидной железе, её характерной эхографической картины (снижение эхогенности с диффузных гетерогенными изменениями), наличия антитироидных аутоантител в крови (АТ к ТПО) и повышения уровня ТТГ более 2,0 мкМЕ/мл.

Подавляющее количество обратившихся пациенток – 460 из 476 (96,6 %) – страдало пониженной функцией щитовидной железы различной степени тяжести в исходе аутоиммунного тироидита Хасимото, который в настоящее время является ведущей причиной гипотироза в неэндемических по зобу регионах планеты.

Гипотироз у обследованных пациенток проявлялся достаточно типично. Они жаловались на сонливость днём и бессонницу ночью, утомляемость, практически постоянную зябкость, отсутствие потливости с сухостью и гиперкератозом кожи (Рис.2).



Рис. 2. Гиперкератоз кожи локтей у пациентки

с аутоиммунным тироидитом и гипотирозом.

Наблюдение Ю.И. Строева.

Женщин особенно беспокоила пастозность лица после сна, а также общие, иногда выраженные микседематозные отёки (Рис.3).

Рис. 3. Гипотироидные отеки при аутоиммунном тироидите с гипотирозом. Наблюдение Ю.И. Строева.

Многие жаловались на прикусы слизистой отёчных щёк (Рис.4) .



Рис. 4. Постоянное или эпизодическое прикусывание слизистых щек при гипотирозе вследствие их микседематозной отечности (симптом Ю.И. Строева).

На отечном языке практически постоянно обнаруживались зубные отпечатки – «фестончатый язык» (Рис.5). Наблюдалось выпадение волос, снижение памяти и других когнитивных способностей.



Рис. 5. «Фестончатый» язык у пациентки с аутоиимунным

тироидитом и гипотирозом. Наблюдение Ю.И. Строева.

Пациентки с повышенной функцией щитовидной железы (гипертирозом по типу хаситоксикоза) в анамнезе или при первичном поступлении отличались повышенной нервозностью, плаксивостью, похудением, бессонницей, тремором пальцев рук (симптом Шарко–Мари), тахикардией с периодическими нарушениями ритма по типу пароксизмальной тахикардии или трепетания предсердий, блеск глаз с нередко выявляемым нарушением конвергенции (симптом Мёбиуса), изредка наблюдался умеренный экзофталм (Рис. 6) и даже симптом Грефе – отставание верхнего века, склонностью к диарее.

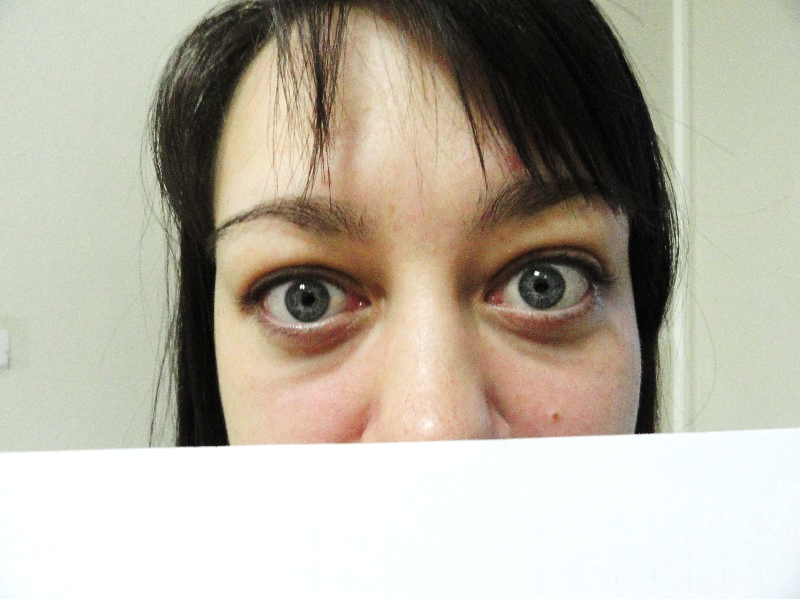


Рис. 6. Экзофтальм (преимущественно слева) при аутоиммунном

тироидите с хаситоксикозом (наблюдение Ю.И. Строева).

Большинство из них в прошлом или при поступлении получало тиростатики (тирозол) в сочетании с бета-блокаторами. Одна женщина была оперирована в прошлом по поводу токсической аденомы щитовидной железы, у одной была диагностирована лимфома. У одной была клиника болезни «йод-базедов» от злоупотребления йодом.

Соотношение пациенток с гипотирозом и с хаситоксикозом представлено на рисунке 7.

Рис. 7. Частота гипотироза и хаситоксикоза среди пациенток с АИТ.

Их клинико-анамнестические и лабораторные данные приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1.

**Клинические показатели у пациенток с аутоиммунным**

**тироидитом при различной функции щитовидной железы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Показатель*** | ***Вся группа*** | ***Гипотироз*** | ***Хаситоксикоз*** |
| **Число лиц** | **476** | **460** | **16** |
| **Возраст, гг.** | **40,7±0,5** | **40,69 ± 0,57** | **41,8 ± 3,5** |
| **ИМТ, кг/м2** | **26,34±0,35** | **26,4±0,35** | **25,73±1,1** |
| **СД 2 типа** | **34 (7,14%)** | **33** | **2** |
| **СД 2 типа у родственников** | **220 (46,2%)** | **216** | **3** |
| **Ожирение с розовыми стриями** | **72 (15,1%)** | **71** | **3** |
| **ПМС (мастодиния)** | **293 (61,6%)** | **280** | **8** |
| **Возраст прихода месячных** | **12,07±0,14** | **12,67±0,2** | **12,69±0,5** |
| **Возраст наступления климакса** | **47,71±0,6** | **47,75±0,64** | **-** |
| **Замершая беременность** | **27 (5,6%)** | **24** | **1** |
| **Невынашивание** | **14 (2,9%)** | **13** | **-** |
| **Аборты** | **196 (41,2%)** | **190** | **6** |
| **Внематочная беременность** | **12 (2,5%)** | **12** | **-** |
| **Бесплодие** | **68 (14,2%)** |  |  |
| **ЭКО** | **8 (1,7%)** | **8** | **-** |
| **Миома матки** | **88 (18,5%)** | **82** | **3** |
| **Кисты яичника** | **90 (18,9%)** | **84** | **2** |
| **Эндометриоз** | **72 (19%)** | **65** | **2** |
| **Полипы шейки матки** | **23 (4,8%)** | **23** | **-** |
| **Удаление матки и придатков** | **23 (4,8%)** | **21** | **2** |

Из таблицы следует, что возраст обследованных с гипотирозом и с хаситоксикозом не различался. В общей группе женщин обнаруживается обильная акушерско-гинекологическая патология, причем преимущественно у женщин с АИТ и гипотирозом. Обращает на себя внимание достаточно раннее наступление у них менопаузы – 47,71±0,6 года. Вся перечисленная акушерско-гинекологическая патология наблюдалась в основном также в группе женщин, страдающих гипотирозом среди женщин, страдающих гипотирозом. Часто наблюдалось бесплодие – у 68 женщин(14,2%). Поражает среди обследованных женщин обилие абортов.

Лабораторные показатели обследованных женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Лабораторные показатели у женщин с аутоиммунным тироидитом при различной функции щитовидной железы**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Показатель*** | ***Вся группа*** | ***Гипотироз*** | ***Хаситоксикоз*** | ***р*** |
| **Число лиц** | **476** | **460** | **16** |  |
| **ТТГ, мкМЕ/мл** | **3,81±1,8** | **3,96±1,7** | **1,71±0,5** | **˂ 0,01** |
| **FT3, пМ/л** | **5,13±1,5** | **4,9±2,07** | **8,7±2,5** | **˂ 0,05** |
| **FT4, пМ/л** | **14,3±1,2** | **14,1±1,2** | **21,3±4,7** | **˂ 0,01** |
| **АТ к ТГ, МЕ/мл** | **63,2±15,1** | **63,9±15,1** | **48,3±29,5** | **> 0,1** |
| **АТ к ТПО, МЕ/мл** | **117,3±26,4** | **124,4±27,5** | **71,4±45,2** | **˂ 0,05** |
| **АТ к рТТГ, МЕ/л** | **1,2±0,6** | **0,67±0,3** | **5,5±4,13** | **˂ 0,01** |
| **Пролактин (ПРЛ), мкМЕ/мл** | **414,6±28,2** | **412,6±38,2** | **З02,5 ±69,1** | **˂ 0,01** |
| **Кортизол (КЗ), нМ/л** | **366,4±27,3** | **364,1±28,5** | **467 ± 22,3** | **˂ 0,001** |
| **ПРЛ / КЗ** | **1,13** | **1,13** | **0,65** |  |
| **Тестостерон (ТС), нМ/л** | **1,48±0,2** | **1,37±0,11** | **1,07±0,61** | **˂ 0,001** |

Из приведённой таблицы следует, что несмотря на то, что у пациенток в сравниваемых группах средний возраст был практически одинаковым (соответственно – 40,69 ± 0,57 и 41,8 ± 3,5 года, р ˂ 0,05), женщины с гипотирозом отличались более частой и более серьезной акушерско-гинекологической патологией. По-видимому, этому способствовали более выраженнные гормональные расстройства, обусловленные многолетней, нераспознанной и, следовательно, некомпенсированной пониженной функцией щитовидной в исходе АИТ. Их спектр антитироидных аутоантител полностью соответствовал клинике гипо-или гипертироза. Последнее подтверждается наличием в группе женщин с гипотирозом более высокого уровня тиростимулирующих антитироидных аутоантител, пролактина и тестостерона, чем в группе женщин с гипертирозом, где все эти показатели были явно ниже и не сопровождались патологическими цифрами аутоантител к рецепторам ТТГ. Графическое изображение лабораторных показателей у обследованных женщин на рисунке 8 достаточно наглядно подтверждает содержимое таблицы 2.

Рис. 8. Лабораторные показатели пациенток страдающих аутоиммуннм тироидитом с наличим гипотироза или хаситоксикоза.

Как было указано выше, среди 476 пациенток у 68 (14,2%) было бесплодие, которое диагностировалось на основании отсутствия зачатия у женщин с регулярными половыми контактами в течение 1 года. Кстати, практически все бесплодные женщины или, по крайней мере, их бóльшая часть пришли на консультацию к эндокринолог клиники «БалтМед Гавань» именно для выяснения причин бесплодия в связи с желанием иметь детей. Ибо практически все пациентки до посещения эндокринолога клиники «Клиники семейной медицины – БалтМед Гавань» обследовались с целью выяснения причин в различных репродуктивных центрах г. Санкт- Петербурга, а некоторые уже предпринимали неоднократные 1-3-х кратные попытки ЭКО, но, к сожалению, с отрицательным эффектом.

Представляет интерес следующее наше наблюдение.

Пациентка Б-ая М.В., 39 лет (№ и/б 401), обратилась «Клинику семейной медицины – БалтМед Гавань» 06.03.2012 с жалобами на выраженную сонливость, сильное выпадение волос, зябкость, зимой и летом спит под тёплым одеялом, сон ночной плохой, поверхностный. Месячные пришли в 14 лет. Много лет – предместруальный синдром (мастодиния). Замужем. Страдает вторичным бесплодием, так как в анамнезе было 4 беременности, которые все заканчивались выкидышами. Мечтала о детях. Много лет безуспешно лечилась от бесплодия. Не получив от этого лечения никакого эффекта, прекратила обращаться по этому поводу к врачам-репродуктологам, которые сообщили ей, что забеременеть она уже не сможет. От ЭКО, которое ей было предложено, пациентка отказалась. О своей мечте иметь детей давно забыла. Обратилась к эндокринологу в связи с тем, что в анализах у нее обнаружили антитела к тиропероксидазе (12 МЕ/мл) и к тироглобулину (20 МЕ/мл), уровень ТТГ составил 1,57 мкЕД\мл, св. Т4 имел тенденцию к снижению (14,5 мМ/мл), прогестерон составил 9,3 нмоль/л. Учитывая анамнестические данные и достаточно выраженную клинику гипотироза при относительно скудных лабораторных данных, ей был назначен левотироксин (эутирокс) в малых дозах (50 мкг/сутки). В течение года периодически навещала клинику в целях коррекции дозы эутирокса. Через 15 мес. лечения гипотироз полностью компенсировался и на фоне хорошего общего самочувствия при очередном посещении клиники «БалтМед Гавань» радостная сообщила, что она вновь забеременела. Беременность при постоянном приеме эутирокса в адекватных дозах протекала нормально, без гестоза. Родился в положенный срок здоровый умный мальчик Ваня, которому скоро будет 7 лет (собирается в школу). В данном случае наблюдался, поистине, магический эффект даже малых доз тироидных гормонов, благодаря которым «бесплодная» в прошлом женщина обрела счастье материнства.   
Вторичным бесплодием называют невозможность зачать и выносить плод уже при наличии одного или нескольких детей. Вторичное бесплодие возможно после неудачных родов, выкидыша, внематочной беременности и абортов.Среди обратившихся к нам пациенток с АИТ 36 (7,6%) страдали первичным, а 32 – вторичным бесплодием.

Клинико-акушерский анализ этих пациенток приводится в таблице 3.

Таблица 3.

**Клинические показатели обследованных пациенток**

**с первичным и вторичным бесплодием**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Показатель*** | ***Бесплодие*** | | ***р*** |  |
| ***Первичное*** | ***Вторичное*** |
| **Число пациенток** | **36** | **32** |  |  | |
| **Возраст, гг.** | **38, 9 ±1, 97** | **41,38±1,37** | **> 0,05** |  | |  |
| **ИМТ, кг/м2** | **25,66 ±1,07** | **25,85±0,88** | **>0,05** |  |
| **Окружность талии** | **80,53±2,01** | **82,66±1,62** | **>0,05** |
| **ПМС (мастодини)** | **29** | **25** |  |
| **Возраст прихода месячных** | **12,79±0,25** | **13,67±0,24** | **˂0,001** |
| **Возраст наступления климакса** | **47,5±2,0** | **44,4±1,92** | **˂0,05** |
| **Замершая беременность** | **-** | **3** |  |
| **Аборты** | **-** | **4** |  |
| **Внематочная беременность** | **-** | **3** |  |
| **ЭКО** | **4** | **1** |  |
| **Миома матки** | **8** | **9** |  |
| **Кисты яичника** | **7** | **6** |  |
| **Эндометриоз** | **5** | **6** |  |
| **Полипы шейки матки** | **1** | **1** |  |
| **Удаление матки и яичников** | **2** | **3** |  |

Из таблиц 3 и 4 следует, что несмотря на практически одинаковые возраст, индекс массы тела, окружность талии и частоту гинекологических заболеваний, у женщин со вторичным бесплодием статистически достоверно позже *(р ˂0,001)* пришли менархе, и достоверно раньше *(р ˂0,05)*наступила менопауза.

Лабораторный анализ женщин с первичным и вторичным бесплодием приведен в таблице 4, и он достаточно нагляден на рисунке 9.

Таблица 4. **Лабораторные показатели у пациенток с аутоиммунным тироидитом с первичным и вторичным бесплодием**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Показатель*** | ***Бесплодие*** | | |
| ***Первичное*** | ***Вторичное*** | ***р*** |
| **Число пациенток** | **36** | **32** |  |
| **ТТГ, мкМЕ/мл** | **4,01±1,25** | **4,51±2,0** | **˃0,1** |
| **FT3, пМ/л** | **11,37±6,8** | **4,53±0,36** | **˂0,05** |
| **FT4, пМ/л** | **11,37±3,53** | **13,6±0,61** | **˂0,01** |
| **АТ к ТГ, МЕ/мл** | **78,17±24,18** | **71,67±42,62** | **˃0,1** |
| **АТ к ТПО, МЕ/мл** | **52,78±25,62** | **127,6±32,41** | **˂0,01** |
| **АТ к рТТГ, МЕ/л** | **1,42±0,86** | **0,99±0,16** | **˃0,05** |
| **Пролактин (ПРЛ), мкМЕ/мл** | **418,61±66,83** | **503,64±49,18** | **˂0,01** |
| **Кортизол (КЗ), нМ/л** | **474,9±80,9** | **298,3±84,9** | **˂0,01** |
| **Индкс ПРЛ/КЗ** | **0,87** | **1,68** |  |
| **Тестостерон (ТС), нМ/л** | **1,72 ±0,34** | **1,63±0,48** | **˃0,1** |
|  |  |  |  |

Рис. 9. Лабораторные показатели женщин, страдающих аутоиммунным тироидитом и различным бесплодием.

Из приведенных таблицы 4 и рисунка 9 следует, что при вторичном бесплодии статистически достоверно выше были уровни АТ к ТПО, что сопровождалось соотвествующим повышением уровня ПРЛ. Более выраженная недостаточность функции ЩЖ у женщин со вторичным бесплодием подтверждалась достоверным снижение св. Т3 и тенденцией к росту ТТГ. У них также был значительно повышен индекс ПРЛ/КЗ (1,68 против 0,87), что свидетельствует о выраженной недостаточности у них защитно-приспособительных механизмов.

У 59 женщин по медицинским показаниям (см. стр. 26) было предпринято исследование гипофиза с помощью контрастированной МРТ. Оказалось, чт из 59 обследованныхй женщин с АИТ в гипофизе была обнаружена аденома, которая в соответствиями цифрами у них ПРЛ была расценена как пролактинома. Выявленные аденомы гипофиза отличались небольшими размерами, что позволяло относить их к микроаденомам. Все они были, с учетом гипепролактинемии, расценены как пролактиномы. Неоднородная структура гипофиза у 12 женщин соответствовала картине аутоиммунного гипофизита. Киста кармана Ратке была выявлена в 2, случаях, также в двух случаях было обнаружено «пустое» турецкое седло.Нормальная МРТ-картина гипофиза наблюдалась всего в 7 случаях из 59. Сопоставление результатов МРТ гипофиза с лабораторными показателями представлено в таблице 5.

Таблица 5.

**Результаты МРТ гипофиза и лабораторных исследований у женщин с аутоиммунным тироидитом**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **ПРЛ**  **мкМЕ/мл** | **ТС**  **нМ/л** | **ТТГ мкМЕ/мл** | **Св. Т3 пМ/л** | **Св. Т4 пМ/л** | **АТ к ТПО МЕ/мл** |
| **Гипофиз**  **Нормальный** | **545,24±9,1** | **1,16±0,3** | **2,06±0,36** | **4,44±0,34** | **19,04±1,65** | **21,76±12, 4** |
| **Аутоиммунный гипофизит)** | **598,9±46,8** | **1,08±0,2** | **2,38±** | **4,59±0,14** | **15,74±0, 52** | **103,12±74,9** |
| **Микроаденома** | **768,11±74,3** | **1,2±0,3** | **1,95±0,16** | **4,25±0,53** | **15,21±0,53** | **53,66±21,3** |

В приведенной таблице прослеживается определённая связь между антитироидными аутоантителами и аутоиммунной патологией гипофиза: рост уровня пролактина при признаках аутоиммунного гипофизита сопровождается достоверным увеличением количество АТ к ТПО, сравнению с лицами с нормальной структурой гипофиза *(р ˂ 0,05)*,и нарастанием аутоиммунной патологии самого гипофиза и гипотироза, по данным показателя ТТГ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Целью данной работы являлось изучение причин бесплодия и способов его лечения у женщин фертильного возраста с аутоиммунным тироидитом, проживающих в г. Санкт-Петербурге.

Основные задачи заключались в определении функции щитовидной железы путем детекции тироидных и половых гормонов в сыворотке крови пациенток, а также определении напряженности аутоиммунных процессов против клеток щитовидной железы с помощью определения спектра тироидных аутоантител.

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

Выявлена высокая частота бесплодия у женщин с аутоиммунным ти-роидитом с исходом в гипотироз, достигающая 14,2%, в то время как в мире эта величина, по данным ВОЗ, не превышает 5% в общей популяции.

* группе женщин, страдавших бесплодием, достоверно выше были концентрации антитироидных аутоантител, пролактина, часто выявлялась микроаденома гипофиза – пролактинома.

Возможными практическими рекомендациями, вытекающими из этих данных, являются выявление клинического и раннего гипотироза, а также носительства антитироидных антител у женщин с назначением своевременного адекватного лечения, определение наличия в сыворотке крови АТ к ТПО, а также исключение вторичной гиперпролактинемии 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 продукции пролакто/тиролиберина и купированию гиперпролактинемии, выработке нормального количества ТТГ и улучшению детородной функции женщин с АИТ.

Таким образом, акушерско-гинекологическая патология у женщин фертильного возраста, страдающих аутоиммунным тироидитом Хасимото, снижение их способности к зачатию и вынашиванию - тесно связаны как с недостаточностью гормонов щитовидной железы, так и со вторичной гиперпролактинемий и уровнем антитироидных аутоантител.

Поэтому высокая частота и социальная значимость АИТ в наше время требует у всех женщин с малых лет мониторировать функцию щитовидной железы и спектр тироидных аутоантител в целях ранней диагностики гипотироза и профилактики бесплодия.

**ВЫВОДЫ**

1. У женщин детородного возраста, страдающих аутоиммунным тироидитом с исходом в гипотироз, наблюдается обильная акушерско-гинекологическая патология, которая связана, в первую очередь, с функциональной недостаточностью щитовидной железы. У женщин с аутоиммунным тироидитом и с хаситоксикозом в анамнезе акушерско-гинекологическая патология встречается гораздо реже.
   1. У женщин, страдающих аутоиммунным тироидитом, спектр как тиростимулирующих, так и тироподавляющих антитироидных аутоантител соответствовал клиническому представлению о функциональном состоянии их щитовидной железы и способствовал ранней диагностике как гипер-, так и гипотироза, особенно, что касается аутоантител к рецепторам ТТГ.
   2. В диагностике аутоимунного тироидита необходимо, прежде всего, ориентироваться на типичные как для гипертироза, так и для гипотироза яркие и объективные клинические признаки этих синдромов.
   3. Между спектром антитироидных аутоантител и клиникой АИТ четкий параллелизм отсутствует. Напротив, при хаситоксикозе титр стимулирующих аутоантител к репторам ТТГ – содружественен клинике гипертироза.
   4. У женщин детородного возраста, страдающих аутоиммунным тироидитом, наблюдается высокая частота как первичного, так и вторичного бесплодия (14,2%), в то время как в мире, по данным ВОЗ, бесплодием наблюдается у 5% популяции, что объясняется вкладом аутоиммунного бесплодия.
   5. У женщин с аутоиммунным тироидитом и вторичным бесплодием напряженность антитироидного аутоиммунитета и недостаточность защитно-приспособительных гормональных механизмов выражены более ярко, чем при первичном бесплодии.
   6. Учитывая частоту и социальную значимость аутоиммунного тироидита, обследование всех женщин, страдающих бесплодием, необходимо начинать с исключения у них аутоиммунного тироидита с исходом в гипотироз, вторичную гиперпролактинемию и пролактиному гипофиза как самые частые причины бесплодия на данный период.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дедов И.И, Мельниченко Г.А . Эндокринология. Национальное руководство - М.: ГЭОТАР -Медиа ,2013.-752 с.

1. 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.
2. Hashimoto H.Zur Kenntnis der lymphomatosen Veranderung der Scilddruse (Struma lymphomatosa). Archiv fur klinische chirurgie. 1912; 97: 219-248.
3. Мельниченко Г.А.Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Мат. 2-го Рос.тиреоидол.конг. «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы»,20-21 ноября.М.;2002: 5-18.
4. Вольпе Р. В кн.: Болезни щитовидной железы (ред. Браверман Л.И.) М.:Медицина, 2000.С.140-172.
5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. / Под ред. А.Ш.Зайчика. Спб.: ЭЛБИ-СПб, 2004: 380 с.
6. Mincer D.L., Jialal I.Hashimoto Thyroiditis//StatPearls(Internet).- StatPearls Publishing, 2018.
7. Муджикова О.М.,Строев Ю.И.,Чурилов Л.П.Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа //Вестник Санкт - Петербургского университета. Серия 11. Медицина.- 2009.-№2.
8. 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.

10.Badenhoop,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 is thyroiditis//The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism.-1990.-T.71.-№.5.-С.1131-1137.

1. Rayman M.P.Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease//Proceedings of the Nutrition Society.-2018/-C.1-11.
2. Rose, N. R., Rasooly, L., Saboori, A. M., & Burek, C. L. Linking iodine with autoimmune thyroiditis //Environmental Health Perspectives. – 1999. –Т. 107. – №. suppl 5. – С. 749-752.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) Учебник для студентов медицинских ВУЗов – 3-е изд. - СПб.: – ЭЛБИ-СПб, 2007. - 768 с.
4. 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.
5. Yang X.F. Alternative splicing, autoimmunity and inflammation // Chinese J. Pathophysiol. – 2006. – Vol. 22. – N 13. – P. 95.
6. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature Galina Khachikovna Safarian, Alexander Mkrtichevich Gzgzyan, Kharryasovna Dzhemlikhanova Lyailya & Dariko Alexandrovna Niauri.Gуnecological endocrinology 2019, VOL. 35, NO. S1, 56–59
7. .Rose N. R. et al. The role of iodine in autoimmune thyroiditis //Critical reviews in immunology. – 1997. – Т. 17. – №. 5-6. – С. 511-517.
8. Перминова С.Г., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Пробл. Репродукции. – 2006. - №1. – С 70-77.
9. Фадеев В.В. Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность. Журнал проб. эндокринологии 2003, том 49. №2.
10. Poletaev A.B., Churilov L.P., Stroev Y.I.,Agapov M.M. Immunophysiology versus Immunopathology:natural autoimmunity in human health and disease. Pathophysiology 2012 19(3):221-231.doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.07.003.
11. Tomer Y.Genetics of Thyroid Autoimmunity,in: G.S.Eisenbarth, Immunoendocrinology:Scientific and Clinical Aspects, Springer Humana Press, N.Y.a.e.,2011,pp.427-442.
12. Wang S.H., Baker J.R. Immunopathogenesis of Thyroiditis, in: G.S.Eisenbarth(ed), Immunoendocrinology: Scientific and Clinicalaspects, Springer Humana Press, N.Y.a.e.,2011,pp. 443-455.
13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П..Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода). Биосфера, 2012; 4(3):313-342.
14. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В.,Муджикова О.М.,Писарева С.В., Утехин В.И., Цой М.В. Аутоиммунный тироидит - актуальная проблема современной эндокринологии. Вестн.С. - Петербургск. ун-та.Сер.11.Медицина.2006;2:3-25.
15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопрофилактики и йодотерапии.Чернобыль: 25 лет спустя.Материалы Всерос.научн.-практичн.конф.с междунар.участием 8 апреля 2011 г.СПБ.:Агентство «Вит-принт»; 2011:320-322.
16. Строев Ю.И., Чурилов Л.П.О диагностическом значении определения тиреотропного гормона. Медицина-XXI век, 2006;4(5):58-66.
17. Duntas L.H. The Role of lodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis.Horm.Metab.Res.2015;47(10):721-726.
18. Churilov L.P., Stroev Y.I.,Mudzhikova O.M.Ageing, thyroid and autoallergy:new insight into pathogenesis and treatment.Wiener Klinische Wochenschrift.2009;121(7-8):70-71.
19. Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Тромбоцитарные показатели у гипотироидных больных аутоиммунным тироидитом,леченных и не леченных левотироксином.Клин.патафизиол.2015;21(4):34-40.
20. Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Горюшкина Е.В. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы// Пробл.Эндокринол.2005.№1.С.10-15.
21. Майорова М.А., Петрова Н.Н., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии//Обозрение психиатри b медицинской психологии 2020.-№ 1,-С.8-19.
22. Сопрун Л.А., Акулин И.М., Гвоздецкий А.Н., Строев Ю.И.,Утехин В.И., Чурилов Л.П.Микроэлементы и региональная частота аутоиммунного заболевание щитовидной железы среды детей россии//Междисциплинарный научный и прикладный журнал «Биосфера» 2019,т.11,№4.
23. [Fiore Pelliccione](https://www.tandfonline.com/author/Pelliccione,+Fiore),[Andrea Lania](https://www.tandfonline.com/author/Lania,+Andrea),[Alessandro Pizzocaro](https://www.tandfonline.com/author/Pizzocaro,+Alessandro), [Luca Cafaro](https://www.tandfonline.com/author/Cafaro,+Luca)//Levothyroxine supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes in women with subtle hypothyroidism: a retrospective study-.2018.-c 1053-1058.
24. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. — СПб: Питер, 2006. — 368 с.
25. Montone K. T., Baloch Z.W,, LiVolsi V.A. The thyroid Hurthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: A surgical pathology and cytopathology review. Archiv. Pathol. & Lab. Med. 2008; 132(8): 1241-1250.
26. Sobrinho L.G. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation. Pituitary, 2003, Vol. 6, no. 1, pp. 35-39.
27. Jasinski J., Eisenbarth G. S., Eisenbarth G. S. Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects. – 2011.
28. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А, Александрова Г.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых.-2002.- №5-6,-с. 1-2.
29. Медведев Б.И. и др. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте //Акушерство и гинекология.

– 2012. – № 4-2. – С. 97–102.

1. Сыркашева А.Г, Ильина Е.О, Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга // Бесплодие. - 2016. - Т. 18. - № 3. С: 40-43.
2. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей //М.: РКИ Соверо пресс. – 2002. – Т. 7.
3. 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.
4. Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей. - М.: Эндокринологический научный центр РАМН, 2003.
5. 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.
6. Никонова, Л. В., Давыдчик, Э. В., Тишковский, С. В., & Гадомская, 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.
7. Татарова Н.А, Петрова С.В., Айрапетян М.С. Репродуктивные потери у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - № 1/ 2018.
8. Есина М. М. Система репродукции при гипотиреозе //Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева. – 2017. – Т. 4. – №. 2.
9. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство: Учебник. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2016: 814-23.
10. Ерофеев Н.П., Парийская Е.В. Физиология эндокринной системы: – Санкт Петербург : Спец.Лит - 2018.- 224 с.
11. Donnelly P., White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotrophic hypogonadism with replacement thyroxine. //Clinical endocrinology. – 2000. – Т. 52. – №. 2. –С. 197-201.
12. 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.

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. –Т. 20. – №. 6. – С. 210-215.

1. 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. – Т. 28. – №. 10. – С. 1349-1358.

54. Ахметгареева А. Р.,Соболевская П.А., Строев Ю.И.,Чурилов Л.П., Яковенко А.О. Особенности антитироидного аутоиммунитета при болезни Хасимото //Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2016. – Т. 11. – №. 2.

1. Али Н., Каледина Е.А., Строев Ю,И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Тироидит Хасимото, гиперпролактинемия и аутоиммунное бесплодие. //Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения. – 2017. – Т. 12. - № 2.
2. Rae MT, Gubbay O, Kostogiannou A, et al. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells. //The Journal of ClinicalEndocrinology & Metabolism. – 2007. – Т. 92. – №. 1. – С. 322-327.
3. 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.– Т. 342.
4. Stagnaro-Green A., Glinoer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 18. – №. 2. – С. 167-181.
5. 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.
6. Али Н. , Каледина Е. А. , Петяева А. В. , Строев Ю. И. , ЧуриловЛ. П. . Гиперпролактинемия и аутоиммунитет//Клиническая патофизиология 2018: т.3.-27-38.
7. 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.
8. 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.**

*УДК616.441-002.2+577.161.2*

* ***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, проводимыхпод 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 иммуноанализаисследован уровень D3у 152 лиц в возрасте от 7 до 81 года, страдающих гипотирозом в исходе аутоиммунного тироидита (АИТ). Уровень D3колебался от 3 до 104,80 нг/мл

* составил в среднем 33,17±1,56 нг/мл. У мужчин уровень D3(40,90±3,47 нг/мл) был выше (р ˂0,001), чем у женщин (31,18±1,82 нг/мл). В возрасте до 9 лет и у лиц старше 60уровень D3был снижен и составил соответственно 29,08±6,98 и 28,26±2,39 нг/мл. Нормальный уровень D3(40,01±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 Dнарушает взаимоотношения врожденного иммунитета и аутоиммунитета, способствует персистированию инфекций и аутоиммунным заболеваниям, при многих из которых он обнаружен. Возможно, одна из причин гиповитаминоза Dпри гипотирозе –нарушение синтеза D3кожей больных АИТ вследствие её микседемы и преждевременного старения (геродермы) [1 таблица, библиография: 25 источников].

**Ключевые слова:** антитироидные аутоантитела, аутоиммунныйтироидит (тиреоидит), витамин D3, геродерма, гипокальциемия, гипотироз (гипотиреоз), тироидные (тиреоидные) гормоны.

**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 theetiology and pathogenesis of various diseases, in particular, autoimmune ones, are presented. We determined by the method of electrochemiluminescence immunoassay the blood D3level 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 D3level (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 D3level 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 D3levels.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 D3blood level in AIT with hypothyroidism is a violation of the synthesis of D3in 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.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования**

**Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**.

**АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ И ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ** *(Научный руководитель – к.м.н., доц. Строев Ю.И.)* Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Известно, что около 80% всех случаев повторных потерь беременности (Б)связано с аутоиммунными процессами, которые у жен-щин чаще всего обусловлены весьма распространенным аутоиммунным тироидитом (АИТ). Так, почти у 1/3 женщин с привычным невынашива-нием выявляются антитироидные аутоаутоантитела. В таких случаях риск выкидышей даже в I триместре беременности может достигать 20%. Для обеспечения репродуктивности необходим нормальный уровень тироид-ных гормонов, в частности – Т3, а в период беременности – кратковре-менный прирост их продукции, обеспечивающий гормональную пере-стройку, связанную с деятельностью желтого тела.

* тому же гипотироз беременных нарушает дифференцировку и развитие зародыша, что само по себе ведет к выкидышам. Особое место в клинике АИТ занимает про-блема гиперпролактинемии и связанного с ней нарушения репродуктивно-сти.

**Цель.** Изучить частоту патологии беременности у женщин, страдаю-щих АИТ. **Материал и методы.** У 108 женщин в возрасте от 25 до 50 лет, впер-вые обратившихся в2019 календарном году к эндокринологу, был выяв-лен АИТ с исходом в гипотироз различной тяжести. В их диагностике ис-пользовались уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, пролактина (ПРЛ), тестостерон (ТС), кортизол (КЗ), холекальциферол (D3), ионизиро-ванный кальций (Са ++), а также УЗИ ЩЖ. У каждой выяснялся акушер-ско-гинекологический анамнез.

**Результаты.** Все женщины были разделены на две группы. Из 108 женщин с АИТ игипотирозом у 71 (65,7%) патологии Б не было (I группа). Их средний возраст – 39,7±0,62 года, средняя масса тела – 71,9±2,03 кг. Месячные пришли у них в возрасте 13,2±0,15 года. Предмен-струальным синдромом (ПМС) в форме мастодинии страдали 54 (76%) женщины. В этой группе было в целом 100 эпизодов беременности: нор-мальных родов – 64 (64%), абортов – 36 (36%). Уровень ТТГ у них соста-вил 3,62±0,4 мкМЕ/мл, св. Т3 – 4,28±0,2 пМ/л, св. Т4 – 12,9±0,65 пМ/л, АТ к ТГ – 72,1±42,1 МЕ/мл, АТ к ТПО – 93,6±41,3 МЕ/мл, ПРЛ – 446,34±133,3 мкМЕ/мл, ТС – 1,21±0,11 нг/мл, КЗ – 548±87,8 нМ/л, Са ++ – 2,48±0,06 мМ/л, D3 – 32,7±6 нг/мл. II группа состояла из 37 (34, 3%) жен-щин в возрасте 38, 5±0, 9 года с различной патологией Б. Средняя масса тела составила у них 74,8±2,5 кг. Менструации установились в 13,3±0,27 года (р&gt;0,5). ПМС (мастодиния) была у 30 (81%) из 37 женщин. У них было 83 эпизода Б, которые в 37(44,6%) случаях закончились родами, в 16 (19,2%) – абортами, в 14 (16,9%) – замершей Б, в 18 (21,7%) – выкидышем, в 8 случаях (9,6%) – внематочной Б. В этой группе уровень ТТГ составил 2,8±0,64 мкМЕ/мл, св. Т3 – 3,7±0,2 пМ/л, св. Т4 – 12,6±0,46 пМ/л, АТ к ТГ – 65,8±31,3 МЕ/мл, АТ к ТПО – 173,9±66,1 МЕ/мл, ПРЛ – 329,2±39,17 мкМЕ/мл, ТС – 1,1±0,15 нг/мл, КЗ – 376,5±47,4 нМ/л, Са ++ – 1,2±0,03 мМ/л. Лишь уровень D3 во II группе был ниже, чем в I группе – 18,8±6,65 нг/мл (р˂0,01).

**Выводы.** Акушерско-гинекологический анамнез 108 женщин в воз-расте от 25 до 50 лет сАИТ с гипотирозом показал, что среди них 183 Б завершились физиологическими родами лишь в 91 случае (49,7%). 9,8% Б закончились выкидышем, 16,9% – замершей Б, 9,6% – внематочной Б. 28,4% Б завершились абортами. Существенной разницы в показателяхфункции аденогипофиза и ЩЖ у женщин с нормальными и патологиче-скими Б не обнаружено.