

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Репродуктивность у мужчин с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото

Выполнила студентка 15.С07-м гр.

Юхта Ангелина Игоревна

Научный руководитель:

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

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Причины мужского бесплодия	9
1.1.1. Генетические причины мужского бесплодия	9
1.1.2. Аномалии развития гонад	10
1.1.3. Варикоцеле	11
1.1.4. Соматические заболевания	11
1.1.4.1. Метаболический синдром.....	12
1.1.4.2. Аутоиммунные заболевания	13
1.1.4.3. Злокачественные новообразования	13
1.1.5. Экзогенные факторы	14
1.1.6. Эндокринные причины	15
1.2. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото	15
1.3. Аутоиммунный тиреоидит как причина мужского бесплодия	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	26
2.2. Методы исследования	26
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	29
ОБСУЖДЕНИЕ	47
ВЫВОДЫ	51
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	53
ПРИЛОЖЕНИЯ	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИТ – аутоиммунный тиреоидит Хасимото
- АТ-ТГ – антитела к тироглобулину
- АТ-ТПО – антитела к тиропероксидазе
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГГГ – гиперпролактинемический гипогонадотропный гипогонадизм
- ГПРЛ – гиперпролактинемия
- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
- ДГЭА – дегидроэпиандростерон
- ДГЭА-с – дегидроэпиандростерон-сульфат
- ДСТМФ – дисплазия соединительной ткани марфаноподобного фенотипа
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- КЗ – кортизол
- МАО – моноаминоксидаза
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МС – метаболический синдром
- ПРЛ – пролактин
- РФ – Российская Федерация
- СГ – спермограмма
- СД – сахарный диабет
- СЗ – сперматозоид
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- ТГ – тироглобулин
- ТПО – тиропероксидаза
- ТС – тестостерон

ТТГ – тиротропный гормон

ТФР-β – трансформирующий фактор роста бета

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

CNV – copy number variation (вариации числа копий)

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (регулятор трансмембранной проводимости)

FT3 – свободный трийодтиронин

FT4 – свободный тироксин

ICSI – intracytoplasmatic spermatozoid injection (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время демографическая ситуация во многих странах, в том числе и в России, оставляет желать лучшего. По данным Росстата, ежегодная убыль населения РФ к 2025 году может достигнуть 478,1 тыс. чел., к 2030 – 642,8 тыс., а к 2036 году – 680,1 тыс. чел. [1]. Одной из причин убыли населения является снижение рождаемости, обусловленное как социальными причинами, так и биологической неспособностью к зачатию.

Человечество тысячелетиями было заинтересовано в воспроизводстве, так как это не только основной инстинкт всех живых организмов, но и социальная, культурная и, конечно, медицинская проблема. Первое упоминание о бесплодии и суррогатном материнстве найдено на ассирийской глиняной табличке с изображением брака, созданной около 4000 лет назад [2].

ВОЗ определяет бесплодие как невозможность зачать ребёнка в срок более 12 месяцев при условии регулярной половой жизни партнеров (половые контакты каждые 2–3 дня) без использования контрацепции [3]. В современном мире бесплодие является довольно распространенным, несмотря на отдельные популяционные различия и трудности точной оценки. Согласно данным ВОЗ, не менее 72,4 млн. человек в мире в течение репродуктивного периода жизни сталкиваются с бесплодием (в среднем, это 8–10% супружеских пар в мире) [4, 5]. На каждые 100 пар, которые пытаются зачать ребенка естественным путём, лишь 84 из них становятся родителями в течение 1 года после начала попытки зачатия, 92 – в течение 2-х, а 93 – в течение 3-х лет [5].

По некоторым оценкам, у 35% бесплодных пар нарушение фертильности связано только с женским фактором, 20% – с комбинацией мужского и женского факторов, в то время как в 30% случаев проблемы с зачатием связаны именно с мужским фактором. Оставшиеся примерно 15% бесплодных пар имеют так называемое идиопатическое бесплодие [5].

В диагностике бесплодия в бесплодном браке обычно распространена тенденция к более тщательной оценке состояния здоровья женщины, однако необходимо также уделять особое внимание исследованию фертильности партнёра, поскольку, по оценкам ВОЗ, мужской фактор бесплодия встречается до 50% случаев [4], а в РФ – от 17–30 до 50% случаев [6]. За период с 2000 по 2018 гг. наибольший прирост числа бесплодных мужчин наблюдался в Центральном, Северо-Западном, Уральском и Сибирском федеральных округах [6].

Бесплодие может быть обусловлено различными экзогенными и эндогенными факторами, влияющими на репродуктивное здоровье как женщин, так и мужчин. Поэтому выяснение этиологии бесплодия является очень важным при назначении профилактических и лечебных мероприятий.

Одной из важнейших причин бесплодия как у женщин, так и у мужчин, являются эндокринные нарушения. Примером довольно распространённого эндокринного заболевания, способного привести к нарушениям фертильности, является хронический АИТ Хасимото. Данное заболевание встречается, в среднем, у 5% лиц европеоидной расы [7]. У мужчин АИТ встречается в 15–20 раз реже, чем у женщин [8], и, соответственно, не так часто диагностируется, однако наличие данного заболевания способствует не только развитию клиники гипотироза различной тяжести, но и увеличению уровня ПРЛ с исходом в ГГГ [9, 10], а также приводит к нарушению параметров морфологии и подвижности СЗ [11, 12]. Всё это в конечном итоге может способствовать мужскому бесплодию.

Поскольку методом лечения АИТ является заместительная гормональная терапия препаратами гормонов ЩЖ (левотироксин, трийодтиронин или их комбинация), то у мужчин с АИТ и гипотирозом лечение этими препаратами приводит не только к компенсации функции ЩЖ (эутирозу), но и к улучшению параметров СГ и восстановлению фертильности [9, 11, 12]. При наличии ГПРЛ и особенно в случаях развития

аутоиммунного гипопизита и аденомы гипопизита – пролактиномы – терапия гипотироза в исходе АИТ дополняется агонистами дофамина (циклодинон, бромокриптин, парлодел, каберголин, достинекс). Тем самым достигается коррекция уровня ПРЛ и устранение ГГГ [13].

Таким образом, ранняя диагностика АИТ, гипотироза и ГГГ весьма актуальна с точки зрения проблемы репродуктивности как у мужчин, так и у женщин, что позволяет проводить успешное этиотропное лечение расстройств фертильности.

Цель исследования.

Изучить гормональный статус и параметры СГ у мужчин с АИТ и с жалобами на бесплодие и выяснить вероятные причины нарушений их фертильности.

Задачи исследования:

1. Оценить уровень гормонов ЩЖ у мужчин с АИТ и бесплодием.
2. Оценить у мужчин, страдающих АИТ и бесплодием, функциональное состояние аденогипопизита и уровни половых гормонов, в частности, пролактина и тестостерона.
3. Оценить параметры СГ у мужчин с АИТ, страдающих бесплодием.
4. Изучить влияние этиотропного лечения функциональных расстройств ЩЖ и аденогипопизита у бесплодных мужчин с АИТ на их репродуктивность.

Практическое значение работы.

Изучена частота и причины расстройств фертильности у большой когорты мужчин г. Санкт-Петербурга с АИТ Хасимото. Установлено, что 27% мужчин г. Санкт-Петербурга с АИТ страдают различными сексуальными

дисфункциями. Впервые доказано, что иммуноэндокринные особенности лиц с АИТ связаны с аномалиями их спермограмм.

Показано, что у всех мужчин репродуктивного возраста, страдающих АИТ и сексуальными дисфункциями, необходимо исследовать не только уровни тироидных гормонов и андрогенов, но и пролактина.

При наличии ГПРЛ все мужчины с АИТ нуждаются в обязательной магнитно-резонансной томографии (МРТ) гипофиза с контрастированием в целях ранней диагностики аутоиммунного гипофизита и аденом гипофиза – пролактином, которые выявлены нами у 39,4 % мужчин Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото.

У всех мужчин с АИТ и бесплодием необходима не только компенсация функции ЩЖ с помощью адекватных доз тироидных гормонов, но при наличии ГПРЛ они нуждаются в комплексной терапии тироидными гормонами и агонистами дофамина, что способствует восстановлению их репродуктивности даже в случаях не обструктивной азооспермии.

Объём и структура работы.

Выпускная квалификационная работа изложена на 79 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения и выводов.

Работа содержит 7 таблиц и 20 рисунков. Библиографический указатель включает 79 источников (25 на русском и 54 на иностранных языках).

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

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Причины мужского бесплодия

Мужское бесплодие имеет множество разнообразных причин. Во многих случаях имеет место не один, а несколько взаимно отягощающих друг друга факторов, предрасполагающих к нарушению мужской фертильности. Несмотря на успехи в понимании этиологии мужского бесплодия, в 30% случаев его причина остаётся не выявленной, и такое бесплодие именуют идиопатическим [4].

1.1.1. Генетические причины мужского бесплодия

Выявление связи мужского бесплодия с генетическими нарушениями является непростой задачей, поскольку как параметры спермы, так и гистологические фенотипы семенников чрезвычайно разнообразны, к тому же в сперматогенезе задействовано не менее 2000 генов [14, 15].

До 25% случаев генетических аномалий, приводящих к мужскому бесплодию, связаны с развитием азооспермии [14]. Часто данное состояние наблюдается у мужчин с микроделециями Y-хромосомы, которые, в частности, также могут включать делеции гена SPOX, гаплонедостаточность которого может вызывать карликовость [16].

Многие генотипические мутации оказывают влияние как на мужскую фертильность, так и на физиологические процессы. Примером таких нарушений является муковисцидоз, при котором генные мутации затрагивают регулятор трансмембранной проводимости (CFTR), что может в свою очередь привести к врожденному двустороннему или одностороннему отсутствию семявыносящего протока, либо к его частичной аплазии [14, 17, 18]. Мутации гена MLH1 способствуют возникновению синдрома Линча, который проявляется, в частности, необструктивной азооспермией и олигозооспермией [16, 19].

Следует упомянуть и такое заболевание, как синдром Клайнфельтера. Анеуплоидия половых хромосом, а также мозаичные формы данного синдрома приводят к развитию первичного гипогонадизма [14, 20]. Пациенты с синдромом Клайнфельтера подвержены не только бесплодию, но имеют также повышенный риск развития у них сердечно-сосудистых заболеваний, МС, инсулинорезистентности, СД 2 типа, ЗНО (рак молочной железы, рак лёгкого, неходжкинские лимфомы) [16, 21]. Характерно, что при данном синдроме регулярно встречаются АИТ Хасимото с исходом в гипотироз и системные аутоиммунные заболевания [22].

1.1.2. Аномалии развития гонад

В результате нарушения эмбрионального развития яичек возникает их дисгенезия, проявляющаяся впоследствии различными фенотипическими вариантами. Считается, что в этиологии и патогенезе дисгенезии яичек определенную роль играет воздействие окружающей среды, низкий срок гестации, редкие мутации, а также растущее использование ВРТ [23, 24]. Установлено, что у мальчиков, зачатых в результате ЭКО и ICSI, чаще наблюдаются крипторхизм, гипоспадия и низкая масса тела при рождении [25]. Такие дети подвергаются более высокому риску системных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и СД 1-го и 2-го типов [26, 27]. Крипторхизм связан с многочисленными долгосрочными последствиями, такими как нарушение функции эндокринной системы, ухудшение качества спермы и повышенный риск рака яичек. [28] Исследования качества спермы у молодых мужчин, зачатых с помощью ICSI, продемонстрированы более низкая медианную концентрацию СЗ и общее их количество, в сравнении со спонтанно зачатыми их сверстниками [16, 29].

1.1.3. Варикоцеле

Варикоцеле представляет собой аномально расширенные и извилистые вены в лозовидном сплетении и является довольно частой причиной мужского бесплодия. Варикоцеле присутствует примерно у 15–20% всего мужского населения, а у бесплодных мужчин – в 35–40% случаев [4, 30]. Особенно характерно наличие варикоцеле для лиц мужского пола с ДСТМФ. Так, у мальчиков с ДСТМФ в половине случаев встречаются варикоцеле и паховые грыжи [31]. Г.Н. Румянцева с соавт., обследовав 187 мальчиков с заболеваниями репродуктивной системы (88 больных – с крипторхизмом, 64 – с варикоцеле, 35 – с врожденной паховой грыжей), установили, что по выраженности внешних и висцеральных признаков соединительнотканной дисплазии лидируют больные с крипторхизмом, на втором месте — пациенты с варикоцеле, в меньшей степени ДСТМФ проявляется у детей с паховыми грыжами [32].

Считается, что нарушение фертильности при варикоцеле связано в первую очередь с застоем крови в варикозных венах мошонки, при этом создаётся избыточное тепло, что, в свою очередь, отражается на сперматогенезе, который происходит при температуре яичек не выше 35 °С, т.е. ниже температуры тела. Однако варикоцеле может отрицательно влиять на фертильность и иными путями, например рефлюксом различных метаболитов в яички, увеличением количества активных форм кислорода, повреждением ДНК СЗ и нарушением гормональной регуляции, провокацией аутоиммунных процессов против антигенов семенников и спермы [33, 34, 35].

1.1.4. Соматические заболевания

В настоящее время имеется множество данных о том, что существует определенная связь между мужским бесплодием и другими заболеваниями, в

том числе онкологическими, сердечно-сосудистыми и аутоиммунными [2]. Точная природа таких ассоциаций пока не ясна.

1.1.4.1. Метаболический синдром

Поскольку очевидное снижение качества спермы у мужчин мировой популяции за последние полвека совпало с высоким распространением МС, большое количество исследователей стремится выяснить связь между мужским бесплодием и МС [16].

Патогенез мужского бесплодия при МС может быть обусловлен гормональными изменениями, вызванными ожирением. Так, была продемонстрирована обратная зависимость между ИМТ и уровнем тестостерона, соотношением тестостерона и эстрадиола, объёмом эякулята, концентрацией и морфологией СЗ. Среди мужчин с МС чаще встречаются нарушение морфологии СЗ, азооспермия и олигозооспермия, в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела. Установлено, что повышенная концентрация общего холестерина и липопротеинов низкой плотности отрицательно влияют на параметры спермы, приводя к вышеуказанным нарушениям [4, 36]. Известно, что группу риска раннего МС представляют подростки, страдающие самой частой эндокринной патологией подросткового периода – ожирением с розовыми стриями или синдромом Симпсона-Пейджа, который, в свою очередь, нередко развивается у детей, имеющих различные стигмы ДСТМФ, в частности, варикоцеле [31, 37, 38, 39, 40, 41].

Бесплодные мужчины имеют повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с мужчинами, имеющими детей. Установлено, что мужчины с бесплодием подвержены повышенному риску развития ИБС. Известно, что важнейшим компонентом МС является атеросклероз. Именно атеросклероз считается одной из важных причин развития бесплодия у мужчин зрелого возраста, когда возникает

васкулогенная эректильная дисфункция – нарушение потенции, связанное с атеросклерозом парной яичковой артерии (*arteria spermatica*), отходящей от брюшной аорты и снабжающей кровью яичко, его придаток и семявыносящий проток. Данная причина сосудистой эректильной дисфункции является наиболее частой, она встречается в 90% случаев [42].

Получены также данные, указывающие на потенциальную связь между мужским бесплодием и гипертонической болезнью – у таких пациентов уровень тестостерона, объем семенной жидкости, количество и подвижность СЗ снижены, в сравнении с мужчинами с нормальным артериальным давлением [16, 43].

1.1.4.2. Аутоиммунные заболевания

Хотя механизм связи между аутоиммунитетом и бесплодием остаётся неясным, существуют данные о том, что андрогены могут выступать в роли защитников против развития патологического аутоиммунитета, что может иметь значение в условиях гипогонадизма [44]. Многочисленные исследования выявили, что когорта бесплодных мужчин имеет более высокий риск различных аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, псориаза, АИТ. Бесплодные мужчины имеют, в сравнении с контрольной группой фертильных мужчин, также более высокий риск как распространенности, так и манифестации такого смертельного аутоиммунного заболевания, как рассеянный склероз [16, 45].

1.1.4.3. Злокачественные новообразования

Существуют данные о том, что концентрация СЗ, снижение их подвижности и ухудшение морфологии связано с трехкратным повышением частоты рака яичек [46]. В группе бесплодных мужчин выше частота не только рака яичек, но и других типов ЗНО, например, неходжкинских лимфом [16, 47].

Также есть предположение о том, что мужское бесплодие может быть связано с повышенным риском рака предстательной железы [48]. У мужчин с азооспермией риск развития всех видов ЗНО в три раза выше, в сравнении с мужчинами без азооспермии, к тому же предполагается, что существуют возможные общие этиопатогенетические механизмы между наличием азооспермии и развитием опухолевых процессов [49]. В частности, родственники мужчин с азооспермией первой и второй степени родства имеют значительно повышенный риск рака ЩЖ, по сравнению с родственниками контрольной группы [50].

1.1.5. Экзогенные факторы

Привычные интоксикации – курение и злоупотребление алкоголем – давно известны своим вредным влиянием на организм. Мета-анализ, проведённый Levine Н. с соавт., показал, что курение является независимым фактором риска снижения объема спермы, концентрации и количества СЗ, их подвижности, а также приводит к ухудшению морфологических характеристик СЗ [51].

Также было показано, что стрессовые ситуации, сопровождающиеся повышением уровня гормонов стресса – кортизола и пролактина, приводят к уменьшению концентрации, подвижности и морфологии СЗ [13, 52, 53].

Мужское бесплодие может возникнуть в результате воздействия на репродуктивную систему отдельных лекарственных препаратов, которые снижают фертильность и нарушают взаимоотношения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

К ним относятся химиотерапевтические средства, антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, СИОЗС, ингибиторы МАО), антипсихотические препараты (хлорпромазин, тиоридазин, рисперидон, кветиапин, арипипразол, клозапин, оланзапин), глюкокортикостероиды при их длительном применении, блокаторы кальциевых каналов, альфа-

адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфа-редуктазы (применяемые, в частности, при андрогенной алопеции), антипаркинсонические средства (леводопа), ингибиторы протонной помпы (омепразол). Перечисленные медикаменты могут изменять параметры спермы, уменьшать сперматогенез, а также приводить к сексуальной и эякуляторной дисфункции [53, 54].

1.1.6. Эндокринные причины

Одной из частых причин мужского бесплодия является пониженная функция ЩЖ, что у мужчин встречается реже, чем у женщин, однако может привести к различным системным нарушениям, в частности, к расстройствам фертильности. В настоящее время самой частой причиной гипотироза у мужчин является АИТ Хасимото, при котором наблюдается не только снижение концентрации тироидных гормонов, но и ГПРЛ, снижение в крови концентрации общего тестостерона и ГСПГ [55].

1.2. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото

АИТ представляет собой хроническое медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся возникновением и прогрессивным течением аутоиммунных процессов, направленных против тканей ЩЖ, с участием всех субпопуляций лимфоцитов, и проявляющееся мононуклеарной инфильтрацией ЩЖ и признаками аутоиммунного воспаления с постепенным исходом в гипотироз с сопутствующими ему осложнениями [8].

Впервые данное заболевание было описано в 1912 г. Хакару Хасимото (1881-1934) в богатом йодом регионе Японии (о. Кюсю). При исследовании удалённых им ЩЖ у 4-х женщин с зобом и гипотирозом Х. Хасимото обнаружил в их ткани диффузную лимфоцитарную инфильтрацию, атрофию паренхимы, фиброзные изменения тканей, а также формирование в них лимфоидных фолликулов и избыток оксифильных парафолликулярных

клеток. Данные изменения Хасимото описал в своем единственном печатном труде как «лимфоматозный зуб» [56].

АИТ является высоко распространённым заболеванием в популяции. В среднем, он встречается у 5% лиц европеоидной расы [7]. У мужчин АИТ встречается реже, чем у женщин (3,5–5 случаев на 1000 женщин и соответственно 0,6–1:1000 у мужчин), к тому же частота его увеличивается с возрастом – пик приходится на возраст 45–65 лет, однако АИТ нередко встречается даже у малолетних детей [57, 58].

Также показано, что АИТ стал часто наблюдаться в регионах с избытком йода или активной йодопрофилактикой эндемического зоба [58, 59]. Не удивительно, что АИТ был впервые описан 109 лет назад именно на острове Кюсю, славящемся крупнейшими залежами йодсодержащих минералов и традиционным постоянным перенасыщением его жителей водорослями и другими морепродуктами.

Йод относят к гаптенам, которые при взаимодействии с белками и нуклеиновыми кислотами организма формируют неоантигены и иммунный ответ. Поэтому при злоупотреблении продуктами и лекарствами, богатыми йодом и его соединениями, возможны тяжелые аллергические реакции на йод [60]. Увеличение потребления йода вызывает адаптивное изменение процессинга тироглобулина и тиропероксидазы, с появлением таких их вариантов, к которым лимфоциты в период их созревания не были толеризованы, к тому же йод обладает свойствами неспецифического усилителя иммунных ответов - адьюванта. Вот почему в настоящее время избыток йода считают главным фактором риска аутоиммунных поражений ЩЖ, что было доказано столпами мировой иммунологии [61]. АИТ также нередко провоцируется избытком йода и путём неоправданной безадресной йодопрофилактики [58, 59]. Известно, что приём антиаритмического средства амиодарона (кордарона), содержащего в 1 таблетке годовую потребность

человеческого организма в йоде, оказывает прямое цитотоксическое действие на тироциты и провоцирует возникновение АИТ [62, 63].

АИТ представляет собой мультифакториальное заболевание и характеризуется наличием порогового эффекта по отношению к провоцирующим факторам [8].

Для возникновения АИТ важна генетическая предрасположенность. Данное заболевание отличается высокой конкордантностью у братьев и сестер, а также у однояйцевых близнецов: до 29–55% [58, 60].

АИТ часто возникает у пациентов с синдромом Марфана и у лиц с марфаноидным фенотипом. При этом повышаются уровни ТФР- β 1-2, а также лептина. ТФР- β 1-2 способствуют ускоренной лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и её фибротическим изменениям. Лептин, в свою очередь, стимулирует клеточный аутоиммунитет [8].

Провоцирующим фактором в развитии АИТ могут быть недостаточность витаминов группы D, их активной формы – кальцитриола, или неадекватный ответ их рецепторов (VsmI и TaqI) [64].

Радиационное повреждение ЩЖ подвергает субъектов высокому риску возникновения АИТ [65]. Патология ЩЖ с годами стала центральной проблемой, связанной с аварией на Чернобыльской АЭС. В особенно загрязненной радиоактивными осадками после аварии на ЧАЭС (1986 г.) Гомельской обл асти более 40 % детей, обследованных в 1993 г., имели увеличенную ЩЖ. При этом заболеваемость эндемическим зобом возросла здесь с 1985 по 1993 г. в 7 раз, а АИТ – более, чем в 600 раз [60].

Патогенез АИТ связан с возникновением аутоантител к компонентам тканей ЩЖ, а также лимфоцитарной инфильтрацией её ткани В- и Т-лимфоцитами [66].

Гипотироз, возникающий в результате АИТ, несёт за собой целый ряд различных патологических воздействий на работу организма в целом, поскольку тироидные гормоны играют важнейшую роль в поддержании

гомеостаза и нормального обмена веществ. При гипотирозе происходит замедление основного обмена, наблюдаются изменения регуляции апоптотических процессов, что ведёт к нарушениям со стороны кожи и её производных, возникают нарушения липидного обмена, а также интеллектуально-мнестические расстройства. Гипотироз оказывает негативное влияние на органы дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистую систему и систему кроветворения [67, 68].

Отдельно следует упомянуть о влиянии АИТ на синтез ПРЛ и связанные с этим нежелательные эффекты. Известно, что в организме человека ПРЛ осуществляет более 300 биологических эффектов, но наиболее значимым является его влияние на репродуктивность путём регуляции синтеза половых гормонов через ингибирование кинергических нейронов в ЦНС и за её пределами, которые, в свою очередь, участвуют в формировании либидо и стимулируют выработку гонадолиберина, тем самым контролируя овуляцию у женщин и сперматогенез у мужчин. Между тиреоидными гормонами и синтезом ПРЛ существует тесная взаимосвязь. Установлено, что тиролиберин гипоталамуса является не только стимулятором процессинга ТТГ, но одновременно и мощным пролактолиберином, причём этот эффект ингибируется тиреоидными гормонами и дофамином (Рис. 1).

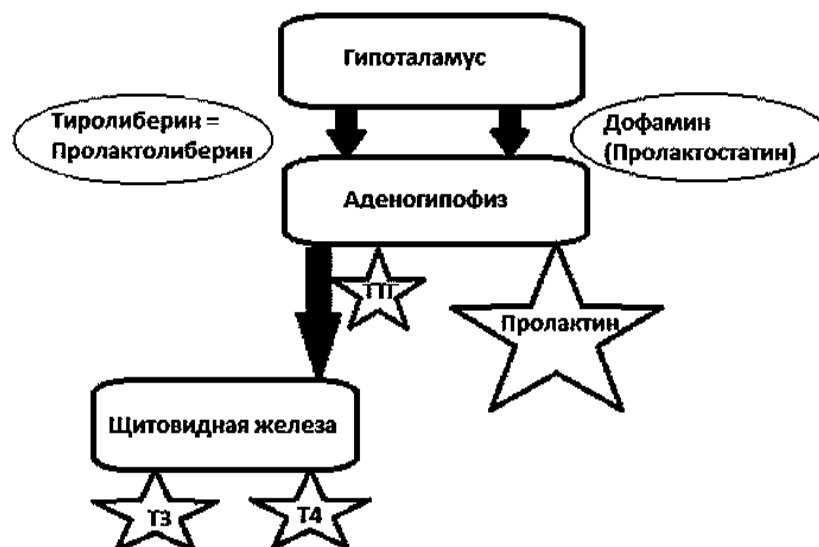


Рис. 1. Взаимосвязь между гипоталамо-гипофизарно-тироидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осями [53]

Поскольку при АИТ происходит повреждение ткани ЩЖ, сопровождающееся снижением концентрации тироидных гормонов, то при этом по принципу обратной связи наблюдается компенсаторное повышение уровня ТТГ, а вследствие этого – и ПРЛ ввиду повышения активности их общего предшественника тиролиберина. По мере прогрессирования АИТ и формирования компенсаторного ответа на гипотироз увеличивается концентрация в крови не только ТТГ, но, соответственно, и ПРЛ, а позднее развивается гиперплазия лактотрофных клеток гипофиза, что в дальнейшем нередко приводит к развитию микро- и макроадемом гипофиза с выраженной клиникой ГПРЛ [8, 53, 69].

Поскольку гипотироз при АИТ развивается медленно и постепенно, то долгое время заболевание протекает без ярко выраженных клинических проявлений [8]. К типичным клиническим признакам АИТ с исходом в гипотироз можно отнести следующие: быстрая утомляемость, снижение памяти, дневная сонливость, бессонница по ночам, замедленная речь, осиплость голоса, зябкость, чувствительность к холоду, сухость кожи и

гиперкератоз в области локтей, коленей и стоп, пастозность лица, распространенные микседематозные отёки с увеличением массы тела и др. Симптомы гипотироза могут проявляться со стороны органов дыхания (синдром ночного апноэ, плевральный выпот неясного генеза), органов пищеварения (обстипация, хронический гепатит). Среди жалоб также выделяются ломкость ногтей, огрубение черт лица, повышение диастолического артериального давления.

Гипотироз при АИТ часто сочетается с полиорганными аутоиммунными патологиями, в связи с чем может протекать под маской ревматологической патологии с возникновением полиартрита, полисиновита, прогрессирующего остеоартроза [67, 68]. Со стороны центральной нервной системы часто наблюдаются изменения настроения, депрессивные расстройства, фобии, панические атаки [8]. Весьма характерна и практически патогномонична жалоба на прикусывание слизистой внутренней поверхности щёк, губ и языка при акте жевания, что свидетельствует о микседематозном отёке слизистых полости рта и является ранним признаком прогрессирования АИТ и гипотироза [8, 67].

При гипотирозе в результате его негативного влияния на все виды обмена веществ и развития ГПРЛ пациенты обоих полов, страдающие АИТ, нередко предъявляют жалобы на сексуальные дисфункции и на расстройства репродуктивности [8, 67, 69, 70].

Поэтому одновременное развитие АИТ, гипотироза и ГПРЛ требует у каждого мужчины с АИТ определения уровня пролактина и других половых гормонов, также проведения МРТ гипофиза с контрастированием в целях раннего выявления лимфоцитарного гипофизита и аденомы гипофиза [53].

1.3. Аутоиммунный тиреоидит как причина мужского бесплодия

У мужчин гормоны ЩЖ через генетические, эпигенетические и негеномные механизмы, в частности, путем локального воздействия на

клетки Сертоли, клетки Лейдига или СЗ участвуют в поддержании качества спермы, причём α и β -рецепторы тироидных гормонов обнаружены даже в яичках человека [70].

Гормоны ЩЖ регулируют ряд функций и в самих яичках: рост и дифференцировка зародышевых клеток, окислительно-восстановительные реакции, стероидогенез и подвижность СЗ. Следовательно, недостаток тироидных гормонов (гипотироз) отрицательно влияет на функцию яичек и на сперматогенез [11]. Они напрямую действуют на СЗ по негеномным механизмам на самых различных уровнях: цитоплазматическая мембрана (кальциевые каналы), цитоплазма, цитоскелет и митохондрии. Добавление тироксина к препарату спермы быстро (через 20 мин.) и существенно улучшает подвижность СЗ, а также повышает их число. Показано, что тироидные гормоны действуют непосредственно на кальциевые каналы, обеспечивая увеличение потребления кальция и синтеза цАМФ, активируя протеинкиназу А, которая, в свою очередь, вызывает жгутиковые движения сперматозоидов, приводящие к их так называемой «гиперактивации» [11].

Тироидные гормоны обеспечивают дифференцировку клеток Сертоли, подавляют образование плотных контактов между клетками Сертоли и сперматогониями за счет снижения синтеза молекул клеточной адгезии. По достижении полового созревания пролиферация клеток Сертоли прекращается, и начинается их дифференцировка. Трийодтиронин способствует определению должного количества клеток Сертоли в период полового созревания, что, в свою очередь, коррелирует с тестикулярным объемом и количеством СЗ в зрелом возрасте. К тому же трийодтиронин вызывает подавление рецепторов эстрогенов и обеспечивает регуляцию рецепторов андрогенов, а также снижает уровень превращения тестостерона в 17β -эстрадиол путем ингибирования ароматазы. Рецепторы тироидных гормонов обнаружены в клетках Лейдига, где, в частности, трийодтиронин и воздействует на стероидогенез. Трийодтиронин влияет на клетки Лейдига

путем прямой регуляции синтеза стероидогенного фактора (белка, регулирующего стероидогенез в острой фазе) и косвенно, через паракринные механизмы, в которые вовлекаются клетки Сертоли. Таким образом, трийодтиронин регулирует пролиферацию клеток Сертоли и Лейдига и их дифференцировку. Также кратковременное воздействие трийодтиронина индуцирует рецептор лютеинизирующего гормона и стероидогенез [11].

Тироидные гормоны регулируют синтез белков, связывающих половые стероиды, в частности, глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG), который синтезируется в гепатоцитах, а также андроген-связывающего белка (ABP), синтезируемого клетками Сертоли. ABP поддерживает уровень андрогенов внутри яичек и является необходимым для созревания и дифференцировки половых клеток. Трийодтиронин является мощным индуктором синтеза SHBG в печени. По своему действию на белки, связывающие половые гормоны, тироидные гормоны способствуют регулированию концентрации тестостерона как в крови, так и в яичках [11, 24].

Сперматогенез и стероидогенез являются энергоемкими процессами. Гормоны ЩЖ регулируют окислительно-восстановительный статус яичек. Помимо этого, яички богаты полиненасыщенными жирными кислотами, которые могут подвергаться перекисному окислению при помощи прооксидантных агентов. В свою очередь, активные формы кислорода стероидогенез нарушают. Для достижения сбалансированного количества активных форм кислорода яичко снабжено сложным набором антиоксидантных систем, который включает ферменты: супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу, глутатион-S-трансферазу и гамма-глутамил трансферазу, цитохром С, а также неферментативные молекулы и элементы (цинк, мелатонин и витамины С и Е). Яички и ЩЖ также богаты селенопротеинами. Подобно дейодиназе и тиоредоксинредуктазе, глутатионпероксидаза – селенсодержащий фермент с

антиоксидантной функцией. В яичках глутатионпероксидаза обнаружена в СЗ, в клетках Сертоли и в эпидидимальном эпителии. В зрелых СЗ глутатионпероксидаза составляет до 50% белков капсулы митохондрий. При дефиците селена в пубертатном периоде происходит задержка роста семенников, снижение секреции тестостерона яичками и атрофия семенных канальцев. Кроме того, яичко содержит ряд других селенопротеинов, таких как селенопротеин V. Бесплодие может быть связано с понижением его уровня в яичках. Пациенты с мутацией гена селеноцистеина характеризуются преходящей задержкой роста и аномалиями ЩЖ [11].

Гипотироз у мужчин отрицательно влияет на эректильную функцию и параметры спермы, в том числе на количество, морфологию и подвижность СЗ [70]. У пациентов с гипотирозом многократно снижается их подвижность, а при биопсии яичек у пациентов с ГГГ выявляются различные морфологические аномалии СЗ (Рис. 2) [55].

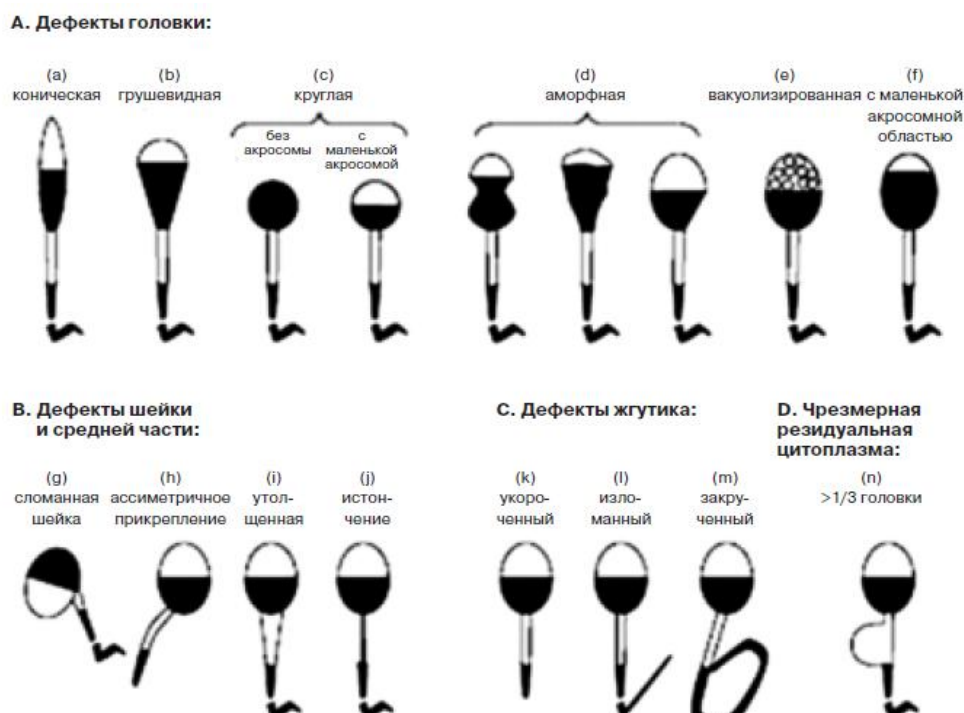


Рис. 2. Основные патологические формы сперматозоидов [71].

При исследовании мужчин с АИТ и жалобами на бесплодие установлено, что уровень АТ-ТПО коррелирует с патозооспермией [55], при

этом у взрослых мужчин с АИТ, независимо от функции ЩЖ, уровень АТ-ТПО при астенозооспермии или тератозооспермии повышается [11].

Даже у потомства гипотироз мужского пола вызывает измененную подвижность СЗ, сниженную биодоступность андрогенов, снижение количества рецепторов андрогенов. Гипотироз изменяет также окислительно-восстановительный потенциал яичка. После лечения тироидными гормонами уровень каталазы увеличивается. Кроме того, гипотироз также связан со снижением уровня глутатионпероксидазы. У взрослых мужчин гипотироз вызывает гормональные изменения: ГСПГ, общий ТС, 17β -эстрадиол и гонадотропины сыворотки понижаются, а уровень пролактина – нарастает. В начале заместительной гормональной терапии левотироксином эти изменения вполне обратимы.

Тератозооспермия у мужчин с гипотирозом обратно коррелирует с уровнем тироксина. Доказано, что гипотироз существенно влияет на эректильную функцию и эякуляцию. Поэтому пациенты с гипотирозом нередко жалуются на эректильную дисфункцию, реже – на задержку эякуляции, и на снижение либидо [72].

Первичный гипотироз, характерный для прогрессирующего АИТ, приводит к снижению концентрации ГСПГ и общего тестостерона, в то время как концентрации FT4 снижаются примерно у 60% мужчин, страдающих гипотирозом. Было также показано, что уровни ДГЭА, ДГЭА-с, андростендиона и прегненолона в сыворотке крови уменьшаются у мужчин с первичным гипотирозом, в сравнении со здоровыми мужчинами [55].

Длительно декомпенсированный первичный гипотироз приводит к аутоиммунному гипофизиту и гиперплазии гипофиза [73,74] и, как следствие, к ГПРЛ и ГГГ. Заместительная терапия левотироксином обращает эти аномалии вспять [70].

В проспективных исследованиях было показано, что приём левотироксина повышает концентрацию общего ТС в сыворотке крови,

сравнительно с изначально низким его уровнем у мужчин с первичным гипотирозом, и способствует возвращению нормальных показателей фертильности [55].

Исследования показали, что мужчины с ГПРЛ и ГГ имеют первичный дефект не в клетках Лейдига, а в гипоталамо-гипофизарной оси и нарушении адекватного ответа гипофиза на гонадолиберин [55]. У мужчин со вторичным гипогонадизмом, который сопровождает течение АИТ, диагностируется низкий уровень ТС с низким или ненормальным уровнем гонадотропина. Яички при этом функционируют нормально, но имеется дефект в оси гипоталамус-гипофиз-гонады. Вторичный гипогонадизм вызывается при этом ГПРЛ через ингибирующее влияние ПРЛ на гонадотропин-рилизинг гормон, что приводит к снижению секреции гипофизом ЛГ и ФСГ. ГПРЛ может возникнуть в результате аденомы гипофиза, которую необходимо лечить агонистами дофамина [9].

На основании приведенных данных видно, что гипотироз оказывает существенное отрицательное влияние на мужскую фертильность на различных уровнях.

Следовательно, лечение недостаточности функции ЩЖ приводит к разрешению исходного патологического состояния. Заместительная терапия левотироксином восстанавливает эутироз и снижает уровень ТТГ и ПРЛ, восстанавливая таким образом нормальную функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [11]. Терапия левотироксином мужчин с гипотирозом и жалобами на сексуальные расстройства позволяет уменьшить или даже полностью нивелировать расстройства их половой функции. Данный факт также убедительно доказывает, что мужчинам с эректильной дисфункцией следует проводить скрининг на наличие патологии ЩЖ [55].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Был изучен катамнез 263 мужчин, страдающих АИТ (средний возраст – $31,3 \pm 1,0$ года) и обратившихся за эндокринологической помощью в Санкт-Петербургский Центр семейной медицины «БалтМед Гавань».

Из 263 исследованных мужчин с АИТ 71 (27,0%) предъявляли жалобы на сексуальные дисфункции, а 27 мужчин (10,3%) страдали бесплодием, которое диагностировалось отсутствием зачатия с регулярными половыми контактами в течение 1 года. При этом партнёрши мужчин были заранее обследованы с целью исключения женского фактора бесплодия.

У всех пациентов обнаруживалась весьма пестрая мозаика различных стигм дисплазии марфаноидного фенотипа: розовые стрии, обилие родимых пятен, сколиозы, поперечное плоскостопие, нефроптоз, варикоцеле, паховые и пупочные грыжи, деформации желчного пузыря (дискинезии желчевыводящих путей), пролапсы митрального клапана, ложные хорды левого желудочка сердца, аномалии сосудов головного мозга, патологический рост зубов, миопия, астигматизм, кисты различных органов и тканей и др. Практически у всех были положительными патогномичные симптомы ДСТМФ – «симптом большого пальца» Штейнберга и «симптом запястья» Валькера–Мурдаха, а гипермобильность суставов позволяла им с детства «садиться на шпагат» [31].

Контрольную группу составил 31 здоровый доброволец в возрасте от 13 до 39 лет.

2.2. Методы исследования

Методы исследования включали изучение катамнеза пациентов на основании амбулаторных историй болезни, где имелись необходимые для работы сведения. Проводился общий осмотр пациентов с обязательной

антропометрией: измерялись рост, масса тела, рост в положении сидя, окружность талии. Оценивалась частота пульса, измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление по Н.С. Короткову. Рассчитывался ИМТ по А. Кетле.

Анализировались лабораторно-инструментальные данные: клинический и рутинный биохимический анализ крови, результаты ЭКГ, ультрасонографии (УЗИ) ЩЖ и контрастированных МРТ гипофиза.

У всех мужчин иммуноферментным методом определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (FT3), свободного тетраiodтиронина (FT4), антител к тироглобулину (АТ-ТГ), антител к тиропероксидазе (АТ-ТПО), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), тестостерона (ТС).

В сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование было включено 27 мужчин с АИТ, обратившихся с жалобами на бесплодие.

Критериями включения в исследование были:

- лица мужского пола в возрасте 18 – 49 лет;
- наличие гипотироза на фоне подтвержденного АИТ до начала лечения левотироксином;
- отсутствие иной экстрагенитальной патологии, которая могла бы привести к бесплодию.

Критериями исключения были:

- возраст младше 18 лет и старше 50 лет;
- отсутствие подтверждённого по лабораторно-инструментальным критериям АИТ;
- наличие иной экстрагенитальной патологии, которая могла бы привести к нарушению фертильности.

В процессе работы на основании данных спермограмм было сформировано 2 группы. В первую группу (группа Р) было включено 19

мужчин, у которых на фоне АИТ была выявлена та или иная патология спермограммы, а во вторую – 8 мужчин, у которых на фоне АИТ патологии спермограмм обнаружено не было (группа N).

Все пациенты получали лечение левотироксином в дозе от 50 мкг до 175 мкг в сутки в зависимости от степени функциональной недостаточности ЩЖ. При наличии ГПРЛ и аденомы гипофиза им проводилось лечение препаратами спорыньи – агонистами дофамина (чаще – каберголином или достинексом).

Статистическая обработка полученных результатов и построение диаграмм осуществлялось на персональном компьютере с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа. При отсутствии критериев нормального распределения для сравнения количественных признаков между группами использовался критерий Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (отсутствие значимых различий или факторных влияний) принимался равным 0,05 [75].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В общей группе (263 мужчины) уровень ТТГ составил $2,19 \pm 0,22$ мкМЕ/мл (контроль – $0,99 \pm 0,03$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), FT3 – $4,42 \pm 0,12$ пМ/л (контроль – $5,8 \pm 0,04$ пМ/л; $p < 0,001$), FT4 – $13,41 \pm 0,70$ пМ/л (контроль – $16,4 \pm 0,5$ пМ/л; $p < 0,01$) (Рис. 3).

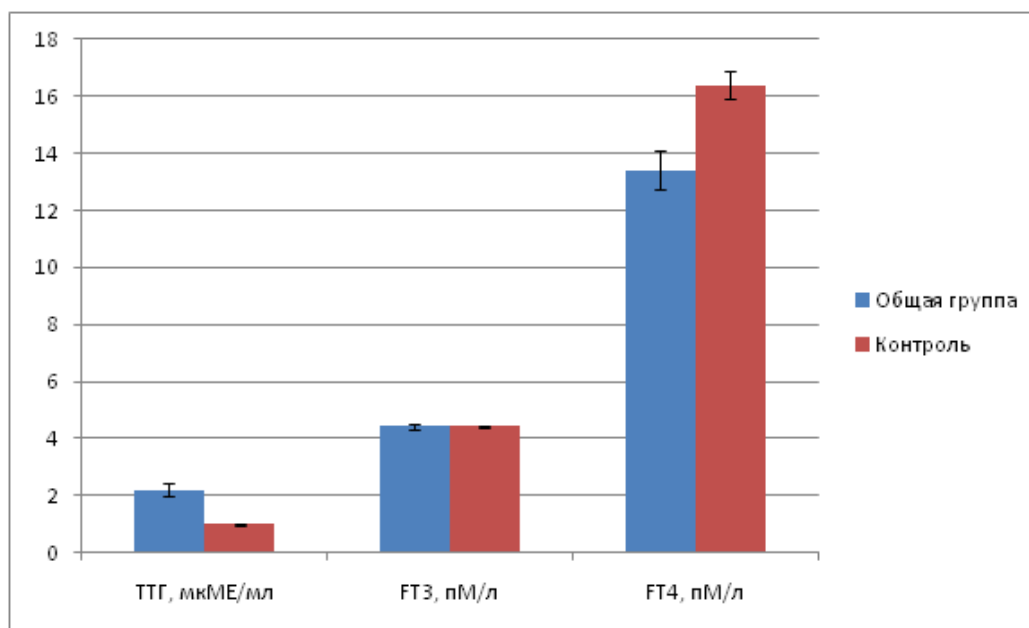


Рис. 3. Уровни ТТГ, FT3 и FT4 у мужчин с АИТ Хасимото

АТ-ТГ составили в среднем – $18,15 \pm 5,03$ МЕ/мл (контроль – $0,47 \pm 0,33$ МЕ/мл; $p < 0,001$), а АТ-ТПО – $89,85 \pm 45,57$ МЕ/мл (контроль – $1,73 \pm 0,78$ МЕ/мл; $p < 0,001$).

Приведенные данные наряду с типичной клиникой (сонливость днем и плохой сон ночью, зябкость, сухость кожи и ее гиперкератоз в области локтей, коленей и стоп – натоптыши, различной степени выраженности генерализованная отечность, нарастание веса, характерная пастозность лица – «хабитус не выспавшегося человека», прикусы отечных щек и языка, быстрая утомляемость, запоры, выпадение волос, снижение памяти, лень, депрессия, разнообразные интеллектуально-мнестические расстройства,

фобии), давали достаточно оснований для диагностики у них гипотироза в исходе АИТ Хасимото.

Концентрация ПРЛ в крови исследованных мужчин с АИТ составила $240,5 \pm 11,8$ мкМЕ/мл (контроль – $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$), ТС – $15,77 \pm 1,22$ нМ/л (контроль – $33,67 \pm 2,06$ нМ/л; $p < 0,001$), КЗ – $365,3 \pm 27,2$ нМ/л (контроль – $578,0 \pm 12,63$ нМ/л; $p < 0,001$) (Рис. 4).

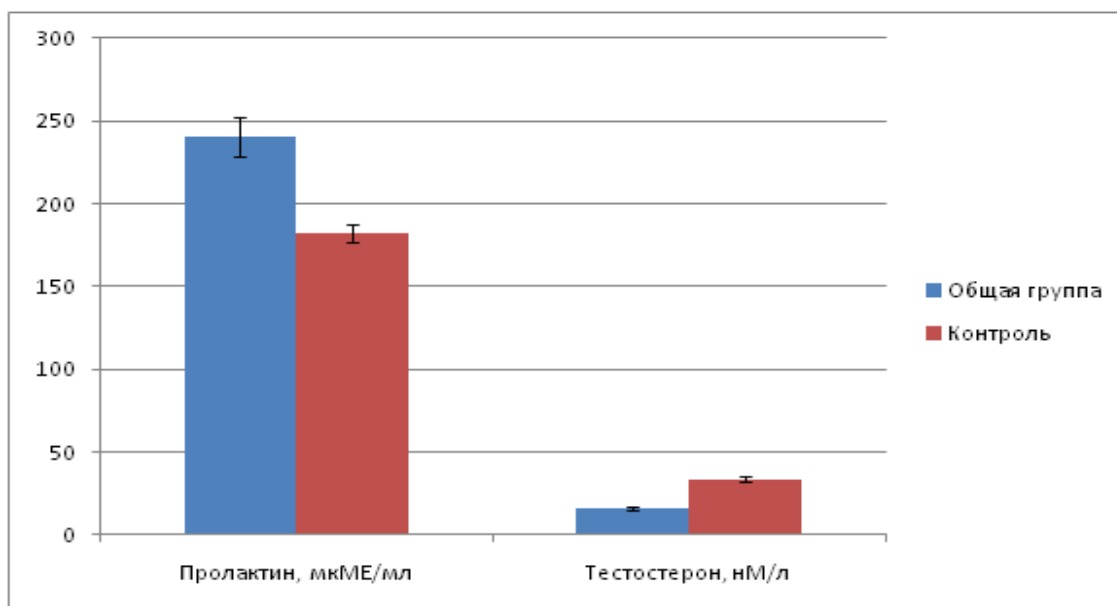


Рис. 4. Уровни ПРЛ и ТС у мужчин с АИТ Хасимото

Из 263 у 86 мужчин с ГПРЛ была выполнена МРТ гипофиза с контрастированием. Результаты МРТ оказались нормальными лишь у 5,8% мужчин с АИТ. 34 человека имели пролактиному (39,4%), 43 (50%) – неоднородную структуру гипофиза (аутоиммунный гипофизит), 4 (4,6%) – кисту кармана Ратке, 2 (2,3%) – «пустое турецкое седло».

При сопоставлении данных МРТ-картины гипофиза и лабораторных данных у было показано, что уровень ПРЛ был самым высоким у мужчин с пролактиномами (Рис. 5), а уровень ТС был достоверно ниже, в сравнении с контролем (Рис. 6).

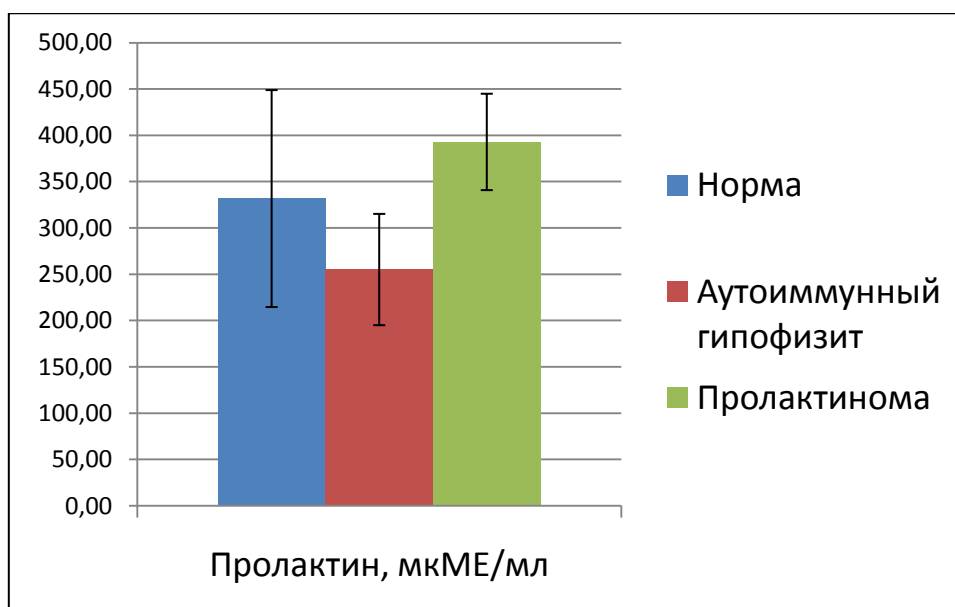


Рис. 5. Уровень ПРЛ у мужчин с АИТ Хасимото при различной МРТ-картине гипофиза

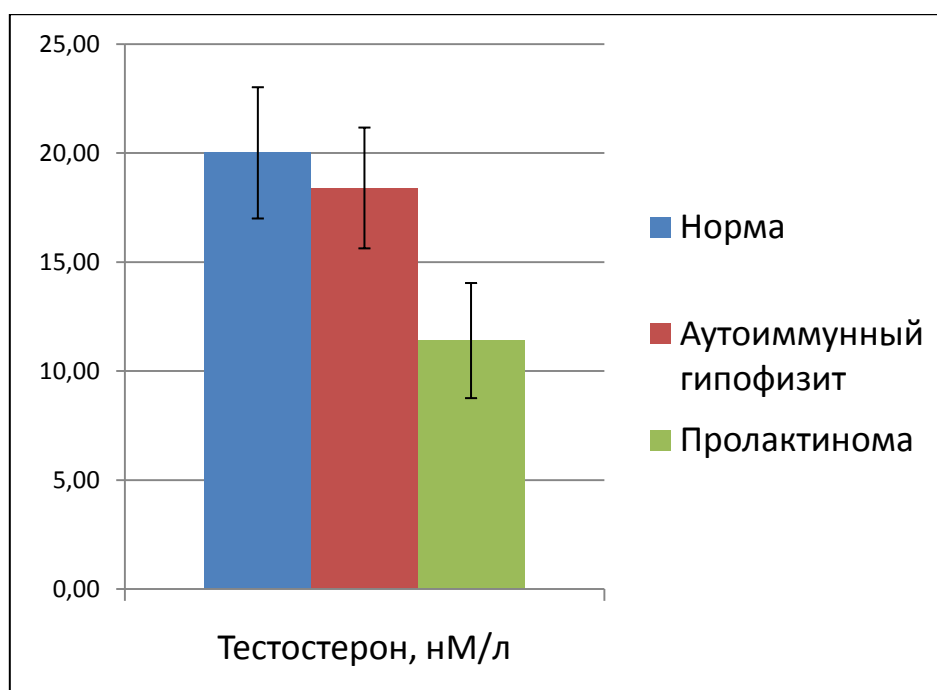


Рис. 6. Уровень ТС у мужчин с АИТ Хасимото при различной МРТ-картине гипофиза

В группе из 27 мужчин, страдавших бесплодием, возраст пациентов в группе Р варьировал от 21 до 47 лет, в группе N – от 25 до 41 года. Средний

возраст пациентов первой и второй группы составил $35,16 \pm 1,47$ и $33,38 \pm 2,06$ лет соответственно ($p > 0,05$). В обеих группах мужчин их основная часть находилась в возрасте 30–39 лет (Табл. 1).

Таблица 1.

Распределение пациентов по возрасту

Возрастные группы	Число больных (n) %	Группа P	Группа N	Всего
20-29 лет	n	4	2	6
	%	21,05	25	22,22
30-39 лет	n	10	5	15
	%	52,63	62,5	55,55
40-49 лет	n	5	1	6
	%	26,32	12,5	22,22
Итого:	n	19	8	27
	%	100	100	100

При изучении значений ИМТ среди пациентов первой и второй групп было выявлено, что на долю избыточной массы тела приходится 30 и 42,9% соответственно (различия достоверно значимы, $p < 0,05$); на долю ожирения 1 степени – 40 и 28,6% соответственно; на долю нормальной массы тела – 20 и 28,6% соответственно (различия достоверно значимы, $p < 0,05$); наконец, на долю ожирения 2 степени – 10 и 0% из двух групп соответственно. Эти данные представлены на рисунке 7 и в таблице 2.

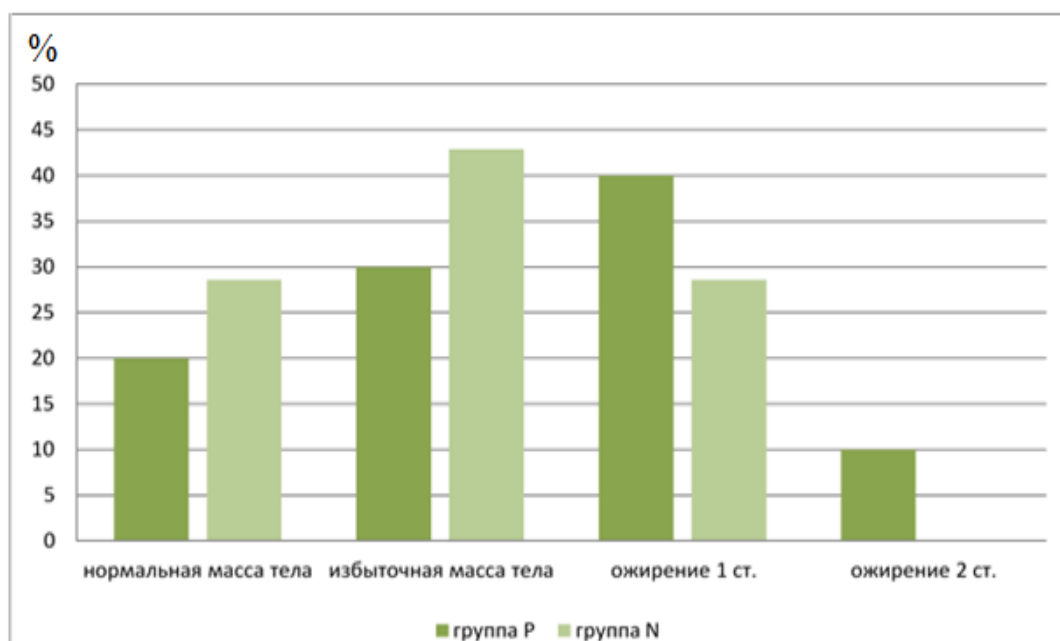


Рис. 7. Распределение мужчин с АИТ и бесплодием (в %) по ИМТ Кетле

Таблица 2.

Распределение пациентов по значению ИМТ

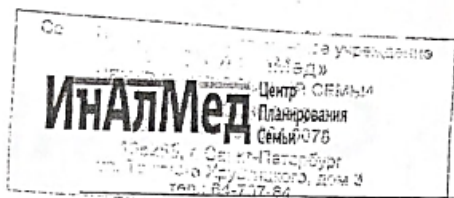
<i>Значение ИМТ, кг/м²</i>	<i>Число больных (n) %</i>	<i>Группа P</i>	<i>Группа N</i>	<i>Всего</i>
Дефицит массы тела, <18,5	<i>n</i>	0	0	0
	<i>%</i>	0	0	0
Нормальная масса тела, 18,5-24,9	<i>n</i>	2	2	4
	<i>%</i>	20	28,6	23,5
Избыточная масса тела, 25,0-29,9	<i>n</i>	3	3	6
	<i>%</i>	30	42,9	35,3
Ожирение 1 степени, 30,0-34,9	<i>n</i>	4	2	6
	<i>%</i>	40	28,6	35,3
Ожирение 2 степени, 35,0-39,9	<i>n</i>	1	0	1
	<i>%</i>	10	0	5,9
Ожирение 3 степени, ≥40	<i>n</i>	0	0	0
	<i>%</i>	0	0	0
Итого:	<i>n</i>	10	7	17
	<i>%</i>	100	100	100

При анализе спермограмм обследованных мужчин у 19 из них была выявлена патозооспермия, у 8 – нормозооспермия. Из 19 мужчин 17 имели олигозооспермию, 2 – азооспермию (Рис. 8).



Рис. 8. Характеристика спермограмм у обследованных мужчин с АИТ Хасимото и бесплодием

Ниже приведены нормальная и патологические спермограммы у обследованных нами мужчин с АИТ и бесплодием (Рис. 9, 10).



Центр планирования семьи
 клиника репродукции человека «ИналМед»
 198255, Санкт-Петербург, ул. Танкиста Хрустичского д. 3
 тел: +7(812)6470764, факс: +7(812)3082514, www.inalmed.ru, e-mail: info@inalmed.ru

ФИО мужа: _____
 ФИО жены: _____

Возраст: 31 03.03.1988
 Возраст: 30 26.08.1989

9 декабря 2019 г.

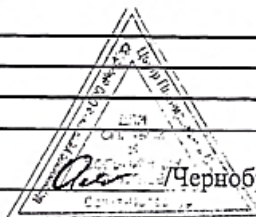
СПЕРМОГРАММА

Исследуемые показатели	Результат	Норма
Объем, (мл)	4,5 мл	≥ 1.5 мл
Разжижение	30 мин	до 60 мин
Вязкость	5 мм	до 20 мм
Цвет	молочно-желтый	серо-молочный
pH	8,0	7,2-7,8
Слизь	нет	нет
Агглютинация сперматозоидов	нет	нет
Агрегация сперматозоидов	нет	нет
Концентрация сперматозоидов, (млн/мл)	50×10^6 мл	$\geq 15 \times 10^6$ мл
Общее количество сперматозоидов, (млн)	225×10^6	$\geq 39 \times 10^6$
Подвижность сперматозоидов (%)		
Поступательное движение (PR)	44%	≥ 32 %
Движение на месте (NP)	16%	
Неподвижные (IM)	40%	
Общая подвижность (PR + NP)	60%	≥ 40 %
Круглые клетки	$1,5 \times 10^6$ мл	$\leq 2 \times 10^6$ мл
Лейкоциты	$< 1 \times 10^6$ мл	$< 1 \times 10^6$ мл
Морфология (по строгим критериям Крюгера)		
Нормальные формы, (%)	7%	≥ 4 %
% патологии в области		
Дефекты головки, (%)	61%	
Дефекты шейки, (%)	30%	
Дефекты хвоста, (%)	2%	
SpermMARTest IgG (%)	---	< 50 %

Примечание (в т.ч. воздержание) 3 дня

Заключение Нормозооспермия.

Эмбриолог/биолог _____



/Чернобровкина А.К./

Рис. 9. Пример нормальной спермограммы у мужчины 31 года с АИТ Хасимото и бесплодием (собственное наблюдение)



Многопрофильная медицинская клиника "Балтмед"
 Санкт-Петербург, Выборгское шоссе, д.40
 +7 (812) 670-03-03

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ**

Дата: 16.09.2019

Дата рождения: 22.06.1985

Пациент:

Направление от: Лаборатория

Спермограмма по Крюгеру (нормы приведены по данным ВОЗ от 2010г.)

Исследование	Результат	Референсные значения	Ед. изм.
Количество эякулята	3,0	не менее 1,5 мл	
Количество сперматозоидов в 1 мл	14	не менее $15 \cdot 10^6$	
Количество сперматозоидов во всем эякуляте	42	не менее $39 \cdot 10^6$	
Время разжижения (минуты)	40' полное	до 60 минут	
Лецитиновые зерна	единичные		
Ph	8,5*	7,2 - 8	
Агглютинация	не обнаружена	не обнаружены	
Цвет	молочно-белый		
Вязкость	2,0	0 - 5	см
Прогрессивно-подвижные %	0	31 - 34 %	%
Непрогрессивно-подвижные %	0		%
Неподвижные %	100		
Общая подвижность %	0	38 - 42 %	
Сперматозоиды с нормальной морфологией	1	не менее 4 идеальных	%
Сперматозоиды с патологией головки	72		%
Сперматозоиды с патологией шеи	12		%
Сперматозоиды с патологией хвоста	15		%
Эпителиальные клетки	0-2-4	0-2 в пз	
Лейкоциты	0-1	0-5 в пз	
Эритроциты	0	0-1 в пз	
Клетки сперматогенеза	0-1	0-3 в пз	
Жизнеспособные сперматозоиды	23	более 60	%

Комментарий: Подвижные сперматозоиды не обнаружены. Рекомендовано обратиться к врачу, повторное исследование в динамике.

Врач КДЛ



Ефимова Е.В.

Рис. 10. Пример патологической спермограммы с единичными неподвижными сперматозоидами у мужчины 24-х лет с АИТ Хасимото и бесплодием (собственное наблюдение)

Таблица 3.

Характеристики спермограмм обследованных мужчин

<i>Параметр</i>	<i>Группа Р</i>	<i>Группа N</i>	<i>p</i>
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	59,81±15,75	137,41±69,11	<0,05
Количество сперматозоидов, млн	163,61±47,89	238,47±57,08	<0,001
Прогрессивно-подвижные сперматозоиды, %	28,31±4,61	61,95±2,76	<0,001
Непрогрессивно подвижные сперматозоиды, %	17,52±3,30	22,56±8,30	>0,05
Общая подвижность, %	42,61±4,83	70,20±4,54	<0,001
Неподвижные, %	56,57±5,91	29,80±4,54	<0,01
Норма, %	3,84±0,90	10,00±2,66	<0,01
Мёртвые, %	39,00±7,80	19,33±8,35	>0,05
Патология головки, %	65,15±6,75	67,50±7,61	>0,1
Патология шейки, %	10,72±2,31	13,67±3,92	>0,1
Патология хвоста, %	9,53±3,20	6,17±1,85	>0,1

Таким образом, в группе Р (патологические спермограммы), по сравнению с группой N (нормальные спермограммы), оказались достоверно сниженными концентрация и количество СЗ, их подвижность, уменьшено количество нормальных форм и увеличено количество патологических форм и мёртвых СЗ.

Уровни исследованных половых гормонов у 27 мужчин с АИТ и бесплодием представлены в таблице 4 и на рисунке 11.

Таблица 4.

Показатели ПРЛ и ТС у мужчин, страдающих АИТ и бесплодием

<i>Параметр</i>	<i>Группа Р</i> <i>n=19</i>	<i>Группа N</i> <i>n=8</i>	<i>p</i>
Пролактин, мкМЕ/мл	272,08±29,98	229,93±52,45	>0,05
Тестостерон, нМ/л	16,20±1,77	19,08±2,02	>0,05

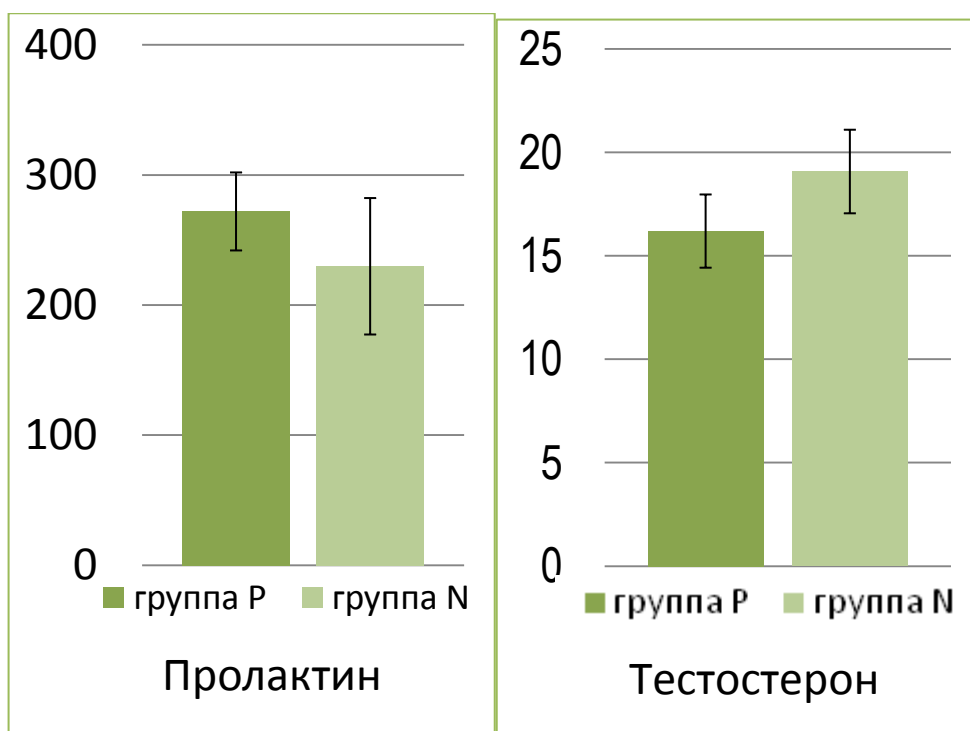


Рис. 11. Уровни пролактина (мкМЕ/мл) и тестостерона (нмоль/л) у мужчин с АИТ Хасимото и бесплодием

Таким образом, в группе P, по сравнению с группой N, обнаружены пониженный уровень тестостерона и повышенный уровень пролактина.

Помимо сравнения уровней ТС и ПРЛ между группами P и N, был проведён корреляционный анализ взаимосвязи показателей тестостерона и пролактина в группах P и N. Результаты анализа представлены в таблице 5 и на рисунке 12. Наблюдаемая зависимость уровня тестостерона от уровня пролактина описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ТС} = 34,827 - 0,054 \times X_{ПРЛ}$, где $Y_{ТС}$ - тестостерон (нМ/л), $X_{ПРЛ}$ - пролактин (мкМЕ/мл). При увеличении показателя ПРЛ на 1 мкМЕ/мл следует ожидать уменьшение показателя ТС на 0,054 нМ/л. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 44,71% факторов, оказывающих влияние на значение показателя ТС.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей тестостерона и пролактина в группе лиц с патологической спермограммой

<i>Показатель</i>	<i>Характеристика корреляционной связи</i>		
	r_{xy}/ρ	<i>Теснота связи по шкале Чеддока</i>	p
Пролактин - Тестостерон (ρ)	-0,727	Высокая	0,004*

* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$)

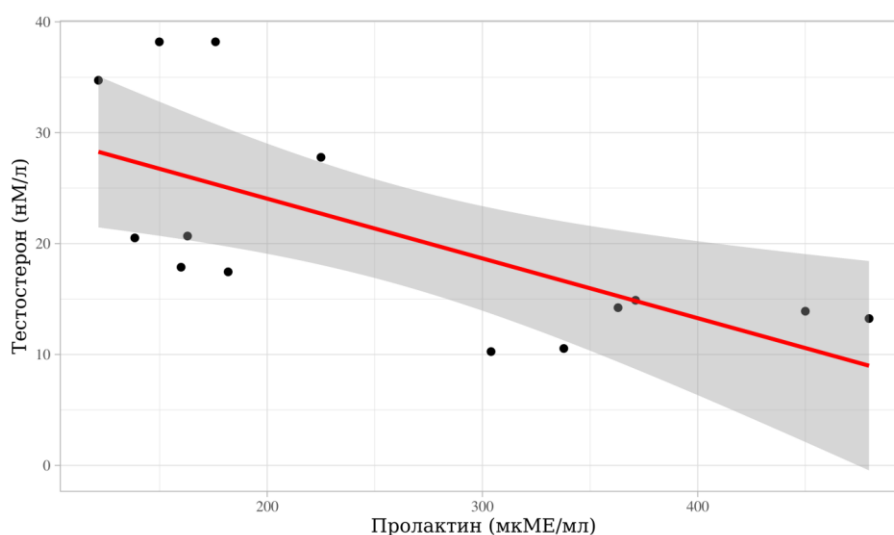


Рис.12. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ТС от уровня ПРЛ

Был также произведён корреляционный анализ взаимосвязи следующих показателей: ТТГ и ПРЛ; ПРЛ и прогрессивно-подвижные СЗ; ПРЛ и общая подвижность СЗ; ТС и прогрессивно-подвижные СЗ; ТС и общая подвижность СЗ; ТТГ и ТС. Все корреляции оказались статистически

значимыми (см. Табл. 6). Ниже изложены результаты корреляционного анализа.

Таблица 6.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТТГ, половых гормонов и характеристик спермограммы

<i>Показатель</i>	<i>Характеристика корреляционной связи</i>		
	<i>r_{xy}/ρ</i>	<i>Теснота связи по шкале Чеддока</i>	<i>p</i>
ТТГ - ПРЛ (r_{xy})	0,633	Заметная	0,006
ПРЛ - Прогрессивно-подвижные СЗ (r_{xy})	-0,629	Заметная	0,007
ПРЛ - Общая подвижность (r_{xy})	-0,554	Заметная	0,021
ТС - Прогрессивно-подвижные СЗ (r_{xy})	0,801	Высокая	<0,001
ТС - Общая подвижность СЗ (r_{xy})	0,694	Заметная	0,006
ТТГ - ТС (ρ)	-0,85	Высокая	<0,001

Наблюдаемая зависимость уровня пролактина от уровня ТТГ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ПРЛ}} = 177,801 + 53,522 \times X_{\text{ТТГ}}$, где $Y_{\text{ПРЛ}}$ - ПРЛ (мкМЕ/мл), $X_{\text{ТТГ}}$ - ТТГ (мкМЕ/мл). При увеличении показателя ТТГ на 1 мкМЕ/мл следует ожидать увеличения уровня пролактина на 53,522 мкМЕ/мл. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 40,02% факторов, оказывающих влияние на значение показателя ПРЛ. Результаты анализа показаны на рисунке 13.

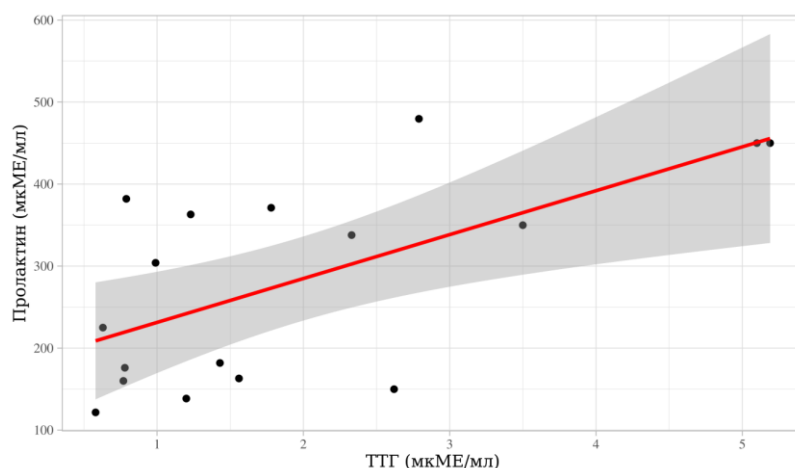


Рис. 13. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ПРЛ от уровня ТТГ

Наблюдаемая зависимость показателя прогрессивно-подвижных СЗ от уровня ПРЛ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ПП} = 55,823 - 0,09 \times X_{ПРЛ}$, где $Y_{ПП}$ – прогрессивно-подвижные СЗ, $X_{ПРЛ}$ – ПРЛ (мкМЕ/мл). При увеличении уровня ПРЛ на 1 мкМЕ/мл следует ожидать уменьшения показателя прогрессивно-подвижных СЗ на 0,09%. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 39,57% факторов, оказывающих влияние на значение показателя прогрессивно-подвижных СЗ. Результаты анализа представлены на рисунке 14.

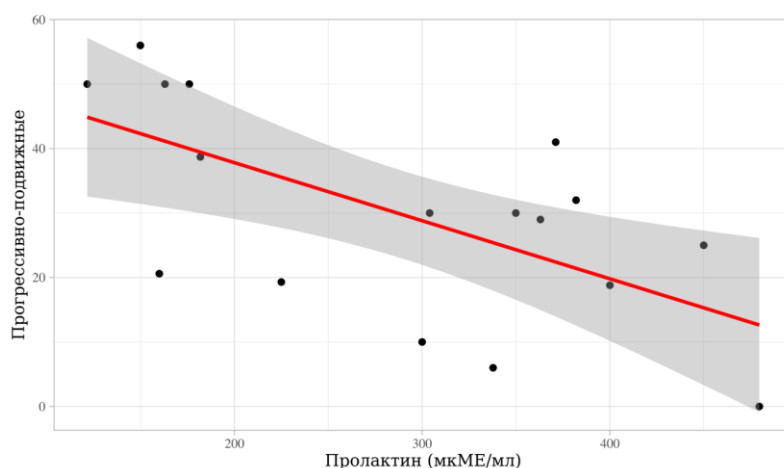


Рис. 14. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя прогрессивно-подвижных СЗ от уровня ПРЛ

Наблюдаемая зависимость показателя общей подвижности сперматозоидов от уровня ПРЛ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ОП}} = 66,393 - 0,087 \times X_{\text{ПРЛ}}$, где $Y_{\text{ОП}}$ – общая подвижность СЗ (%), $X_{\text{ПРЛ}}$ – пролактин (мкМЕ/мл). При увеличении уровня на 1 мкМЕ/мл следует ожидать уменьшения показателя общей подвижности СЗ на 0,087 %. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 30,65% факторов, оказывающих влияние на значение показателя общей подвижности СЗ. Результаты анализа представлены на рисунке 15.

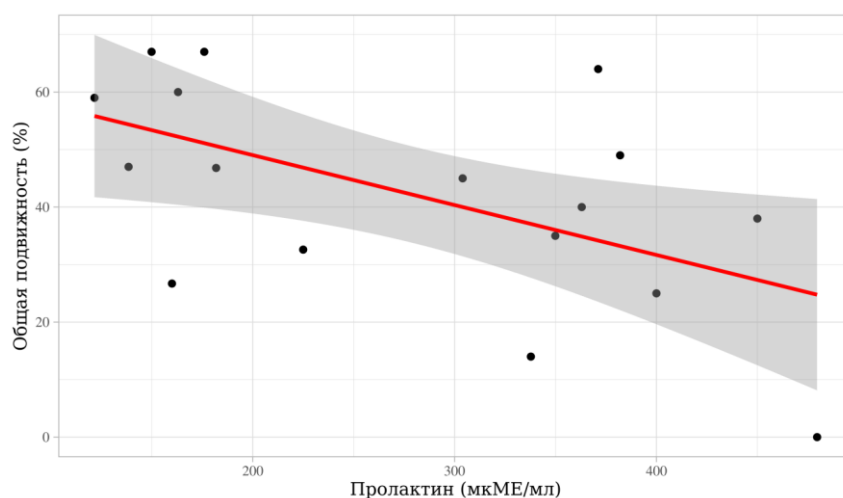


Рис. 15. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя общей подвижности сперматозоидов от уровня пролактина

Наблюдаемая зависимость показателя прогрессивно-подвижных СЗ от уровня ТС описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ПП}} = 0,554 + 1,391 \times X_{\text{ТС}}$, где $Y_{\text{ПП}}$ - прогрессивно-подвижные СЗ (%), $X_{\text{ТС}}$ - ТС (нМ/л). При увеличении уровня ТС на 1 нМ/л следует ожидать увеличения уровня прогрессивно-подвижных СЗ на 1,391 %. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 64,08% факторов, оказывающих влияние на значение показателя прогрессивно-подвижных СЗ. Результаты представлены на рисунке 16.

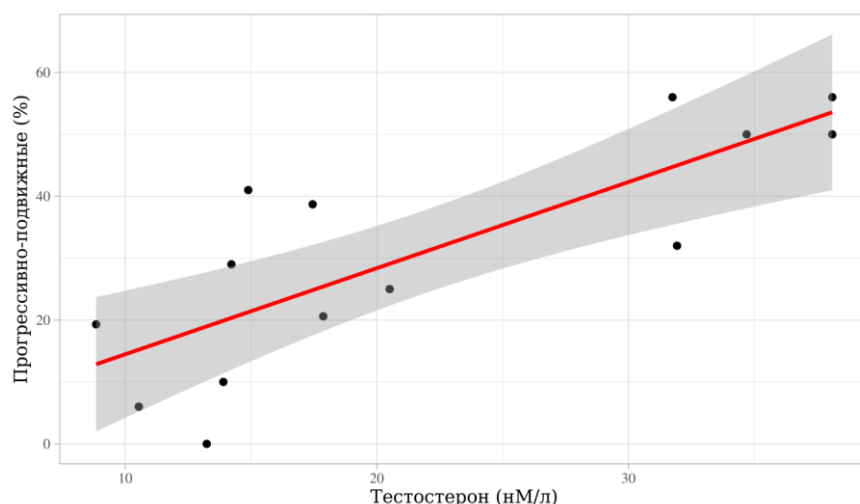


Рис. 16. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя прогрессивно-подвижных С3 от уровня ТС

Наблюдаемая зависимость показателя общей подвижности С3 от уровня ТС описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{\text{ОП}} = 13,161 + 1,402 \times X_{\text{ТС}}$, где $Y_{\text{ОП}}$ – общая подвижность С3 (%), $X_{\text{ТС}}$ – ТС (нМ/л). При увеличении уровня ТС на 1 нМ/л следует ожидать увеличения показателя общей подвижности С3 на 1,402 %. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 48,16% факторов, оказывающих влияние на значение показателя общей подвижности С3. Результаты представлены на рисунке 17.

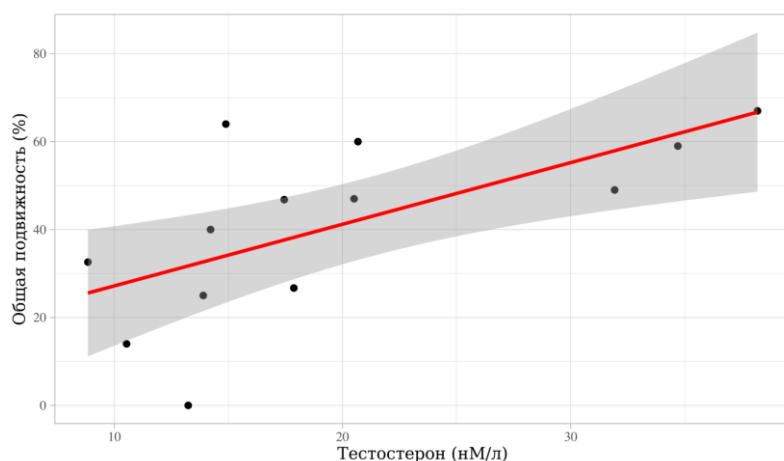


Рис. 17. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя общей подвижности С3 от уровня ТС

Наблюдаемая зависимость уровня ТС от уровня ТТГ описывается уравнением парной линейной регрессии: $Y_{ТС} = 25,741 - 3,662 \times X_{ТТГ}$, где $Y_{ТС}$ - тестостерон (нМ/л), $X_{ТТГ}$ - ТТГ (мкМЕ/мл). При увеличении уровня ТТГ на 1 мкМЕ/мл следует ожидать уменьшения уровня тестостерона на 3,662 нМ/л. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 43,13% факторов, оказывающих влияние на значение показателя тестостерона. Результаты анализа представлены на рисунке 18.

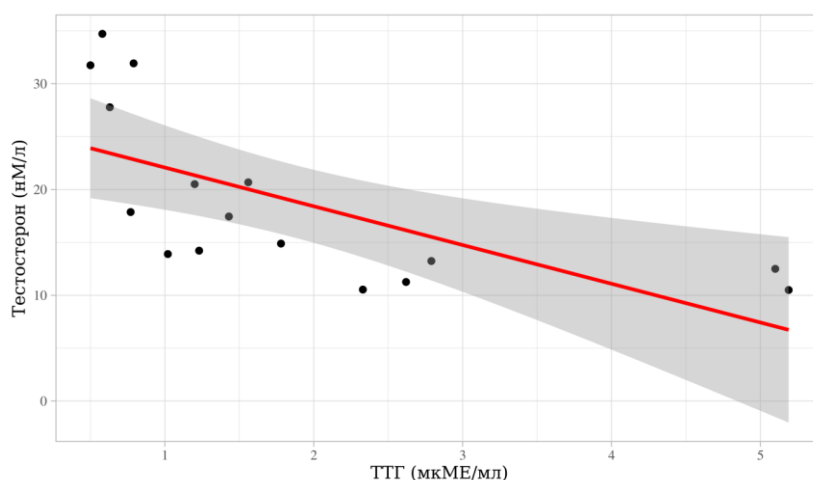


Рис. 18. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня ТС от уровня ТТГ

Параметры напряжённости антитироидного аутоиммунитета у обследованных мужчин представлены в таблице 7 и на рисунке 19.

Таблица 7.

Характеристика уровня антитироидных аутоантител у мужчин с АИТ и бесплодием

<i>Параметр</i>	<i>Группа Р</i>	<i>Группа N</i>	<i>p</i>
АТ-ТГ, МЕ/мл	16,04±10,88	8,66±2,42	> 0,05
АТ-ТПО, МЕ/мл	27,73±17,72	9,71±4,71	> 0,05

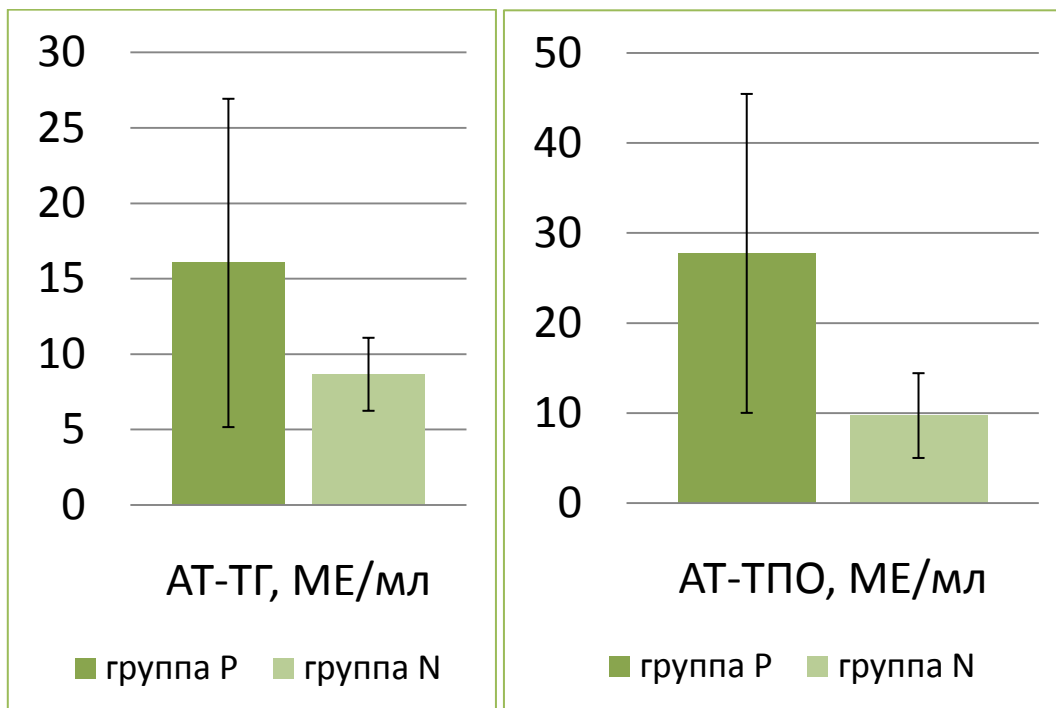


Рис. 19. Уровни антитироидных аутоантител у мужчин с АИТ и бесплодием

Таким образом, при изучении уровней антитироидных аутоантител, у мужчин с патологической спермограммой обнаружилась явная тенденция к повышению напряженности антитироидного аутоиммунитета.

Под влиянием лечения тироидными гормонами и агонистами дофамина у большинства обследованных мужчин улучшились не только показатели спермограммы, но и репродуктивность (Рис. 20).

В 1 случае у мужчины 21 года с необструктивной азооспермией и уровнем ПРЛ 476 мкМЕ/мл после лечения левотироксином и агонистами дофамина азооспермия вообще исчезла, и он стал счастливым отцом.



СПБГБУЗ "Женская консультация №44"
Пушкинского района
Центр планирования семьи
196600, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Жуковско-
Вольнская 4Б
тел.: (812)414-57-11, (812)414-57-09

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____ Период _____

Дата выполнения анализа 20.07.2018 Место спермодачи _____ ЦПС _____

Результат	Нормальные показатели, ВОЗ 2012 год
Объем эякулята 5,2 мл	≥1,5 мл
Цвет: опалесцирующий	светло-серый
Вязкость -	
Агглютинация -	нет агглютинации
Концентрация 0,43 млн. в 1 мл	≥15 млн./мл
Подвижность	
Прогрессивно подвижные 0 %	≥32%
Непрогрессивно подвижные 0 %	
Неподвижные 100 %	
Лейкоциты 0	< 1 млн./мл
Круглые клетки 0	≤ 5 млн./мл
Морфология по Крюгеру	
Нормальных форм 0 %	≥4%
Патология головки 35 %	
Патология шейки 14 %	
Патология хвоста 51 %	
Сросшиеся формы 0 %	
Бесформенные 0 %	
Примечание	
Заключение Аминозооспермия. Критозооспермия.	
Выполнил Кучко Ирина Юрьевна	
MAR test	
IgG 0 %	<50%
IgA: 0 %	<50%
Выполнил Лебедева Екатерина Вячеславовна	



СПБГБУЗ "Женская консультация №44"
Пушкинского района
Центр планирования семьи
196600, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Жуковско-
Вольнская 4Б
тел.: (812)414-57-11, (812)414-57-09

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____ Период _____

Дата выполнения анализа 31.05.2019 Место спермодачи _____ ЦПС _____

Результат	Нормальные показатели, ВОЗ 2012 год
Объем эякулята 3 мл	≥1,5 мл
Цвет: светло-серый	светло-серый
Вязкость -	
Агглютинация -	нет агглютинации
Концентрация 11 млн. в 1 мл	≥15 млн./мл
Подвижность	
Прогрессивно подвижные 18 %	≥32%
Непрогрессивно подвижные 9 %	
Неподвижные 73 %	
Лейкоциты 0	< 1 млн./мл
Круглые клетки 0	≤ 5 млн./мл
Морфология по Крюгеру	
Нормальных форм 0 %	≥4%
Патология головки 39 %	
Патология шейки 7 %	
Патология хвоста 54 %	
Сросшиеся формы 0 %	
Бесформенные 0 %	
Примечание	
Заключение Олигоастенотератозооспермия	
Выполнил Кучко Ирина Юрьевна	
MAR test	
IgG 0 %	<50%
IgA: 0 %	<50%
Выполнил Лебедева Екатерина Вячеславовна	

Рис. 20. Положительная динамика спермограммы у мужчины с АИТ Хасимото и бесплодием до и после лечения левотироксином и агонистами дофамина (собственное наблюдение)

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее актуальных социальных проблем современности является демографическая ситуация в развитых странах, что связано с высокой частотой распространения бесплодия, причём как женского, так и мужского.

Частой причиной мужского бесплодия является АИТ с исходом в первичный гипотироз. Поскольку тироидные гормоны играют очень важную роль в адекватном функционировании мужской репродуктивной системы, то гипофункция ЩЖ и антитироидные аутоиммунные процессы приводят к нарушениям фертильности в результате взаимодействия через различные патогенетические механизмы. Помимо непосредственного негативного влияния гипотироза на функцию гонад, у мужчин с АИТ развивается ГПРЛ, ведущая к развитию ГГГ, нарушению синтеза ТС и других половых гормонов, необходимых для нормального сперматогенеза.

О нарушении фертильности и импотенции у 7 мужчин при АИТ и при амиодароновой тиропатии (которую в настоящее время отождествляют с разновидностью АИТ) впервые сообщили еще в 1987 г. Американские эндокринологи Дж. Уортсмен и соавторы [76]. Позже и в ветеринарной медицине была описана азооспермия у кобеля при наличии сочетанного аутоиммунного поражения ЩЖ и тестикул [77]. С открытием лимфоцитов Т-регуляторов было установлено, что при мутациях локализованного в X-хромосоме мастер-гена FOXP3, от которого зависят их дифференцировка и сдерживающие функции в отношении аутоиммунитета, у самцов мышей-мутантов развиваются не только полиорганные аутоиммунные нарушения, затрагивающие, в том числе, и ЩЖ, но и бесплодие, причем нарушение продукции гипофизарных гонадотропинов у них вторично по отношению к дисфункции Т-регуляторных лимфоцитов [78]. Однако, несмотря на успехи в изучении молекулярно-генетических основ связи между аутоиммунным

поражением ЩЖ и мужским бесплодием, в мировой литературе, в частности в базе PubMed, до нашего исследования была всего одна работа, сравнивавшая на большой когорте мужчин с нормальной, либо аномальной спермограммой, показатели тироидной регуляции и антитироидного аутоиммунитета. Это исследование бельгийских авторов К. Поппе и др. [79] на 292 мужчинах (из которых 39 с нормальными, а остальные — с нарушенными спермограммами) не позволило выявить достоверных отличий тироидной регуляции и антитироидного аутоиммунитета между указанными подгруппами, хотя у лиц с ненормальной спермограммой была тенденция к более частому выявлению аутоантител к тиропероксидазе. Следует отметить, что авторы этой первой попытки изучить зависимость спермограммы от тироидного статуса не учитывали концентрации пролактина и трийодтиронина, не верифицировали тироидологические диагнозы вовлеченных в исследование лиц и не проводили кросс-корреляционного анализа данных.

Ввиду этого, целью нашей работы являлось изучение фертильности у мужчин – жителей Санкт-Петербурга, страдающих верифицированным АИТ. В ее задачи входили: исследование состояние функции ЩЖ путем определения в сыворотке крови уровней ТТГ, тироидных гормонов, ПРЛ, ТС, напряженности антитироидного аутоиммунитета с помощью АТ к ТПО и АТ к ТГ, а также анализ спермограмм.

Из 263 мужчин – жителей Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото, 71 человека (27,0%) предъявляли жалобы на сексуальные дисфункции.

Из 86 мужчин, у которых был исследован гипофиз с помощью МРТ с контрастированием, у 83 (96,5%) была выявлена его патология вплоть до наличия пролактиномы в 34 случаях (39,4%)! По-видимому, вторичная ГПРЛ способствовала развитию ГГГ, что и сопровождалась достоверным снижением у них уровня ТС. ГГГ у мужчин с АИТ Хасимото является,

очевидно, одной из важнейших причин расстройств их репродуктивной функции.

Нами были проанализированы все клинико-лабораторные и инструментальные данные 27 мужчин, страдающих АИТ и бесплодием. В ходе исследования на основании данных о патологии их спермограмм мужчины были разделены на две группы. В первую группу вошли 19 (70,6 %) мужчин, у которых наблюдались патологические спермограммы, а во вторую (группа контроля) – 8 (29,4%) мужчин, у которых, несмотря на наличие АИТ, спермограммы оказались нормальными. Были получены данные, указывающие на наличие системных нарушений, обусловленных наличием у мужчин гипотироза на фоне АИТ, и его связь с параметрами спермограмм. Было выявлено, что в группе мужчин с патологической спермограммой в сыворотке крови были достоверно выше уровни пролактина и тестостерона, а также уровни антитироидных аутоантител. Частота избыточной массы тела и ожирения в группе мужчин с патологическими спермограммами оказалась достоверно выше, по сравнению с контрольной группой. Было показано, что у мужчин с АИТ и патологической спермограммой достоверно снижена концентрация и подвижность СЗ, увеличено число мёртвых и аномальных форм.

Важно отметить, что гипотироз является закономерным исходом не леченного АИТ. Репродуктивный потенциал снижают как аутоиммунные факторы, так и нехватка тироидных гормонов. Показано, что первые могут действовать вне зависимости от второй. Согласно проведенным исследованиям, гипотироз приводит к уменьшению объёма семенной жидкости, дегенерации семенных канальцев и уменьшению массы яичек, а также к снижению подвижности сперматозоидов и возникновению тератозооспермии. К тому же — чем дольше сохраняется гипотироз, тем с большей вероятностью формируются расстройства мужской фертильности.

Полученные нами результаты представляют описание связи между особенностями спермограммы и иммуноэндокринными нарушениями тироидной регуляции у лиц с АИТ более полно, чем это было известно ранее, расширяют и дополняют данные единственного предшествовавшего сходного исследования. [79]

Впервые получены доказательства того, что тиреоидит Хасимото и патологические иммуноэндокринные изменения, вызванные им, оказывают существенное отрицательное воздействие на сперматогенез лиц мужского пола, что может служить одним из патогенетических механизмов снижения их фертильности.

В наших наблюдениях лечение таких мужчин левотироксином в сочетании с агонистами дофамина (бромокриптин, каберголин, достинекс) способствовало существенному улучшению их репродуктивной функции. Применение каберголина в срок до 24 месяцев давало наилучший эффект, что приводило к существенному улучшению МРТ-картины гипофиза, уменьшению размеров аденомы и восстановлению показателей спермограммы до нормальных значений. В одном случае у мужчины с необструктивной азооспермией на фоне лечения тироидными гормонами в комбинации с агонистами дофамина азооспермия была ликвидирована и наступило полное восстановление его репродуктивности.

Таким образом, снижение способности к оплодотворению у мужчин с АИТ и гипотирозом обусловлено не только недостаточностью тироидных гормонов, но и ГПРЛ. Следовательно, в диагностике и лечении причин бесплодия у половых партнеров следует уделять внимание и мужскому, а не только женскому факту бесплодия.

Поэтому во всех случаях семейного бесплодия выяснению его причин должны подвергаться не только женщины (что в основном и осуществляется на практике), но и их половые партнеры. Поэтому у всех мужчин репродуктивного возраста, предъявляющих жалобы на бесплодие, как можно

раньше должно быть исследовано функциональное состояние щитовидной железы. Ранее [79] высказывали противоположное мнение о нецелесообразности такого скрининга, но сопоставление наших данных с дизайном и результатами цитируемой работы показывает, что это могло быть связано с недостаточной характеристикой исследуемых групп и неполнотой учета клинико-лабораторных иммуноэндокринных параметров нашими предшественниками.

При выявлении АИТ, гипотироза и ГПРЛ такие мужчины должны обязательно подвергаться МРТ гипофиза с контрастированием. При обнаружении на МРТ аутоиммунного гипофизита и тем более – аденомы гипофиза (пролактиномы) бесплодным мужчинам необходимо назначать комбинированную терапию тиреоидными гормонами (левотироксином) в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, каберголин и др.), что будет способствовать восстановлению их репродуктивности.

Основным методом лечения бесплодных мужчин с АИТ остается назначение адекватных доз левотироксина, поскольку нормализация уровней тиреоидных гормонов в крови приводит к нормализации уровней ТТГ и ПРЛ и к повышению уровня андрогенов.

Следовательно, важными способами решения проблем лечения и профилактики мужского бесплодия при АИТ Хасимото являются: обследование мужчины в рамках планирования беременности с целью своевременной диагностики и возможно раннего лечения гипотироза левотироксином, а также выявление вторичной ГПРЛ и её коррекция агонистами дофамина.

ВЫВОДЫ

1. 27% мужчин – жителей Санкт-Петербурга, страдающих аутоиммунным тиреоидитом Хасимото, предъявляют жалобы на сексуальные дисфункции. 14,3% таких мужчин имеют вторичную гиперпролактинемию, которая в 94,2% случаев обусловлена органической патологией гипофиза, в

частности, аутоиммунным гипофизитом (89,4%), который в 39,4% случаев трансформируется в аденому гипофиза – пролактиному.

2. При аутоиммунном тиреоидите Хасимото у мужчин причиной их бесплодия являются гипотироз, вторичная гиперпролактинемия и сопровождающий её гипогонадотропный гипогонадизм.

3. По данным уровней АТ к ТПО, у мужчин с аутоиммунным тиреоидитом, бесплодием и патологической спермограммой обнаружен более напряженный анти tiroидный аутоиммунитет с более выраженной клиникой гипотироза и гиперпролактинемией.

4. У мужчин с аутоиммунным тиреоидитом и патологической спермограммой обнаружены более низкие показатели количества и подвижности сперматозоидов, наблюдается более высокая частота их морфологических аномалий, в сравнении с мужчинами, страдающими аутоиммунным тиреоидитом, но имеющими нормальные спермограммы.

5. Уровень ТТГ как критерий тяжести гипотироза был достоверно выше в группе мужчин с патологической спермограммой, что сопровождалось более выраженной гиперпролактинемией и более низкими цифрами тестостерона.

6. При наличии у мужчины бесплодия неясного генеза необходимо исследовать функцию щитовидной железы, а также уровни пролактина и андрогенов с целью своевременной диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита, вторичной гиперпролактинемии и гипогонадотропного гипогонадизма.

7. Лечение мужчин с бесплодием при АИТ адекватными дозами тиреоидных гормонов в сочетании с агонистами дофамина (достинекс, бромкриптин и др.) позволяет добиться устранения у них сексуальных дисфункций, нормализации параметров спермограммы и в конечном итоге – восстановления репродуктивности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данные Федеральной службы государственной статистики об изменении численности населения РФ по вариантам прогноза [Электронный ресурс] — Электрон. дан. — Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/progn1.xls (дата обращения 20.05.2021)
2. Murshidi M.M. Male Infertility and Somatic Health / M.M. Murshidi, J.T. Choy, M.L. Eisenberg // *The Urologic clinics of North America*. — 2020. — № 47 (2). — С.211-217. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.008
3. Официальный сайт ВОЗ [Электронный ресурс] — Режим доступа: www.who.int/
4. Fainberg J. Recent advances in understanding and managing male infertility / J. Fainberg, J.A. Kashanian // *F1000Research*. — 2019. — № 8 (F1000 Faculty Rev-670). — Режим доступа: doi.org/10.12688/f1000research.17076.1
5. Leaver R.B. Male infertility: an overview of causes and treatment options / R.B. Leaver // *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing). — 2016. — № 25 (18). — С.S35-S40. — Режим доступа: doi.org/10.12968/bjon.2016.25.18.S35
6. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы / Г. С. Лебедев [и др.] // *Экспериментальная и клиническая урология*. — 2019. — Т. 4. — С. 4-12.
7. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? / A. Pyzik, E. Grywalska, B. Matyjaszek-Matuszek, J. Roliński // *Journal of Immunology Research*. — 2015. — № 2015. — Режим доступа: doi.org/10.1155/2015/979167
8. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность / *Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики*. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П.

Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 298–325.

9. Association Between Infertility and Sexual Dysfunction in Men and Women / M.H. Berger, M. Messori, A.W. Pastuszak, R. Ramasamy // *Sexual medicine reviews*. — 2016. — № 4 (4). — С.353-365. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.sxmr.2016.05.002

10. Строев Ю.И. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой). / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // *Клин. патофизиология*. — 2016. — № 1 (22). — С.72-79.

11. Impact of thyroid disease on testicular function / [S. La Vignera, R. Vita, R.A. Condorelli et al.] // *Endocrine*. — 2017. — № 3 (58). — С.397-407. — Режим доступа: doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8

12. Юхта А.И. К патогенезу мужского бесплодия при тиреоидите Хасимото / А. И. Юхта // *Актуальные проблемы биомедицины - 2021: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 года*. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2021. – С. 134-135.

13. Юхта А.И. Репродуктивность у мужчин с тиреоидитом Хасимото / А.И. Юхта, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. — 2020. — № 1. — С.314-322.

14. Krausz C. Genetics of male infertility / C. Krausz, A. Riera-Escamilla // *Nature reviews. Urology*. — 2018. — № 15 (6). — С.369-384. — Режим доступа: doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3

15. Garrido N. Personalized Medicine in Infertile Men / N. Garrido, I. Hervás // *the Urologic clinics of North America*. — 2020. — № 47 (2). — С.245-255. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.011

16. Choy J.T. Male infertility as a window to health / J.T. Choy, M.L. Eisenberg // *Fertility and sterility*. — 2018. — № 110 (5). — С.810-814. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015
17. Cystic fibrosis transmembrane regulatory gene mutations / R. Wong, K. Gu, Y. Ko, P. Patel // *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. — 2020. — № 34 (6). — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.beem.2020.101476
18. Vander Borgh M. Fertility and infertility: Definition and epidemiology / M. Vander Borgh, C. Wyns // *Clinical biochemistry*. — 2018. — № 62 (2). — С.2-10. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
19. Nagirnaja L. The Genetic Intersection of Male Infertility and Cancer / L. Nagirnaja, K.I. Aston, D.F. Conrad // *Fertility and Sterility*. — 2018. — № 109 (1). — С.20-26. — Режим доступа: doi.org/10.1016%2Fj.fertnstert.2017.10.028
20. Aksglaede L. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review / L. Aksglaede, A. Juul // *European journal of endocrinology*. — 2013. — № 168 (4). — С.R67-R76. — Режим доступа: doi.org/10.1530/EJE-12-0934
21. Klinefelter syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes: review of literature and clinical perspectives / [A. Salzano, R. D'Assante, L.M. Heaney et al.] // *Endocrine*. — 2018. — № 61 (2). — С.194-203. — Режим доступа: doi.org/10.1007/s12020-018-1584-6
22. An enigmatic trio of Klinefelter's syndrome, autoimmune hypothyroidism and nephrotic syndrome / A. Rao, D. Jain, H.K. Aggarwal, P. Jain // *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. — 2017. — № 47 (2). — С.143-145. — Режим доступа: doi.org/10.4997/JRCPE.2017.208
23. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility / [N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, G.M. Buck Louis et al.] // *Physiological reviews*. — 2016. — № 96 (1). — С.55-97. — Режим доступа: doi.org/10.1152/physrev.00017.2015

24. Sadov S. Development of male reproductive health in puberty and young adulthood: Master's thesis / Sadov S.; The Faculty of Medicine of the University of Turku. — Turku, Finland, 2018. — 135 с.
25. Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder? / [J.K. Bang, S.W. Lyu, J. Choi et al.] // *Urology*. — 2013. — № 81 (3). — С.644-648. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.urology.2012.12.003
26. Former Very Preterm Infants Show an Unfavorable Cardiovascular Risk Profile at a Preschool Age / [A. Posod, I. Odri Komazec, K. Kager et al.] // *PloS one*. — 2016. — № 11 (12). — Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168162>
27. Bloomfield F.H. Impact of prematurity for pancreatic islet and beta-cell development / F.H. Bloomfield // *Journal of Endocrinology*. — 2018. — № 238 (3). — С.R161-R171. — Режим доступа: doi.org/10.1530/JOE-18-0021
28. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences / [H.E. Virtanen, R. Bjercknes, D. Cortes et al.] // *Acta paediatrica*. — 2007. — № 96 (5). — С.611-616. — Режим доступа: doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00241.x
29. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results / [F. Belva, M. Bonduelle, M. Roelants et al.] // *Human Reproduction*. — 2016. — № 31 (12). — С.2811-2820. — Режим доступа: doi.org/10.1093/humrep/dew245
30. Clavijo R.I. Varicoceles: prevalence and pathogenesis in adult men / R.I. Clavijo, R. Carrasquillo, R. Ramasamy // *Fertility and Sterility*. — 2017. — № 108 (3). — С.364-369. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.036
31. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей / Под ред. Ю.И. Строева и Л.П. Чурилова. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 368 с.
32. Синдром дисплазии соединительной ткани у мальчиков с заболеваниями репродуктивной системы / [Г.Н. Румянцева, В.Н. Карташев, Т.А. Федотова и др.] // *Детская хирургия*. — 2011. — № 1. — С.20-23.

33. Varicocele and male infertility / [C.F. Jensen, P. Østergren, J.M. Dupree et al.] // *Nature Reviews Urology*. — 2017. — № 14 (9). — С.523-533. — Режим доступа: doi.org/10.1038/nrurol.2017.98
34. Cho C.L. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation / C.L. Cho, S.C. Esteves, A. Agarwal // *Asian journal of andrology*. — 2016. — № 18 (2). — С.186-193. — Режим доступа: doi.org/10.4103/1008-682X.170441
35. Male fertility and varicocoele: role of immune factors / [V.A. Bozhedomov, N.A. Lipatova, I.M. Rokhlikov et al.] // *Andrology*. — 2014. — № 2 (1). — С.51-58. — Режим доступа: doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00160.x
36. Lotti F. Sexual dysfunction and male infertility / F. Lotti, M. Maggi // *Nature Reviews Urology*. — 2018. — № 15 (5). — С.287-307. — Режим доступа: doi.org/10.1038/nrurol.2018.20
37. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Подростковое ожирение с розовыми стриями как предтеча раннего метаболического синдрома // *Трансляционная медицина*. — 2014. — Приложение № 1, май 2014. — С. 27.
38. Строев Ю.И. Эндокринология подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 384 с.
39. Ожирение у подростков / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, А.Ю. Бельгов, Л.А. Чернова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. — 216 с
40. Строев Ю.И. О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный Х-синдром / Ю.И. Строев, А.Ю. Бельгов, Л.П. Чурилов // *Бюллетень научно-исследовательского института кардиологии имени В.А. Алмазова*. — 2004. — № 2 (1). — С.229.
41. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита / [Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, Ю.А.

- Кононова et al.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2011. — № 3 (3). — С.3-15.
42. Harrison's principles of internal medicine (18th ed.) / L. Longo Dan, L. Kasper Dennis, J. Larry Jameson, S. Fauci Anthony. — New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2011.
43. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males / [R. Fogari, A. Zoppi, P. Preti et al.] // American journal of hypertension. — 2002. — № 15 (3). — С.217-221. — Режим доступа: [doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02280-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02280-4)
44. Sexbased differences in autoimmune diseases / [E. Ortona, M. Pierdominici, A. Maselli et al.] // Annali dell'Istituto superiore di sanita. — 2016. — № 52 (2). — С.205-212. — Режим доступа: doi.org/10.4415/ANN_16_02_12
45. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data / W.D. Brubaker, S. Li, L.C. Baker, M.L. Eisenberg // Andrology. — 2018. — № 6 (1). — С.94-98. — Режим доступа: doi.org/10.1111/andr.12436
46. Increased Risk of Testicular Germ Cell Cancer Among Infertile Men / [T.J. Walsh, M.S. Croughan, M. Schembri et al.] // Archives of Internal Medicine. — 2009. — № 169 (4). — С.351-351. — Режим доступа: doi.org/10.1001/archinternmed.2008.562
47. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of U.S. claims data / [M.L. Eisenberg, S. Li, J.D. Brooks et al.] // The Journal of urology. — 2015. — № 193 (5). — С.1596-1601. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.080
48. Walsh T.J. Male reproductive health and prostate cancer risk / T.J. Walsh // Current Opinion in Urology. — 2011. — № 21 (6). — С.506-513. — Режим доступа: doi.org/10.1097/MOU.0b013e32834bdf14
49. Increased risk of cancer among azoospermic men / [M.L. Eisenberg, P. Betts, D. Herder et al.] // Fertility and Sterility. — 2013. — № 100 (3). — С.681-685. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.022

50. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality / [R.E. Anderson, H.A. Hanson, D.P. Patel et al.] // *Fertility and Sterility*. — 2016. — № 106 (3). — С.731-738. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.021
51. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis / [H. Levine, N. Jørgensen, A. Martino-Andrade et al.] // *Human Reproduction Update*. — 2017. — № 23 (6). — С.646-659. — Режим доступа: doi.org/10.1093/humupd/dmx022
52. Li Y. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses / Y. Li, H. Lin, J. Cao // *Fertility and Sterility*. — 2011. — № 95 (1). — С.116-123. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.031
53. Строев Ю.И., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунное бесплодие: роль гиперпролактинемии / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 339–351.
54. The impact of non-urologic drugs on sexual function in men / [F. Fusco, M. Franco, N. Longo et al.] // *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. — 2014. — № 86 (1). — С.50-55. — Режим доступа: doi.org/10.4081/aiua.2014.1.50
55. Krassas G.E. Thyroid function and human reproductive health / G.E. Krassas , K. Poppe, D. Glinioer // *Endocrine Reviews*. — 2010. — № 31 (5). — С.702-755. — Режим доступа: doi.org/10.1210/er.2009-0041
56. Чепурина А.А. К 100-летию первого описания аутоиммунного тиреоидита Хакару Хашимото / А.А. Чепурина // *КЭТ*. — 2012. — № 2.
57. Wang S.H., Baker J.R. Immunopathogenesis of Thyroiditis / Eisenbarth G.S. *Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects*. — Totowa, NJ.: Humana Press, 2011. — 579 с. —Режим доступа: doi.org/10.1210/er.2009-0041

58. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / [F. Ragusa, P. Fallahi, G. Elia et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2019. — № 33 (6). — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367
59. Строев Ю.И. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода) / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // *Биосфера*. — 2012. — № 3. — С.313-342.
60. Чурилов Л.П. Очерки истории медицины. Биографические эссе / Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев, М.С. Ахманов. — СПб.: Спецлит, 2015. — 447 с.
61. Linking iodine with autoimmune thyroiditis / [N.R. Rose, R. Rasooly, A.M. Saboori et al.] // *Environmental Health Perspectives*. — 1999. — № 107 (5). — С.749-752.
62. Описание лекарственного вещества амиодарон [Электронный ресурс] — Электрон. текст. дан. — Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/58>
63. Amiodarone and the thyroid / [A. Jabrocka-Hybel, T. Bednarczuk, L. Bartalena et al.] // *Endokrynologia Polska*. — 2015. — № 66 (2). — С.176-186.
64. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases / D. Kim // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2017. — № 18 (9). — С.1949. — Режим доступа: doi.org/10.3390/ijms18091949
65. Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease / [H. Völzke, A. Werner, H. Wallaschofski та ін.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — № 90 (8). — С.4587-4592. — Режим доступа: doi.org/10.1210/jc.2005-0286
66. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / [M. Ralli, D. Angeletti, M. Fiore et al.] // *Autoimmunity Reviews*. — 2020. — № 19 (10). — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649
67. Гипотиреоз. Клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов, 2021. — 34 с.

68. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.
69. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система / [А.В. Максимова, Ю.И. Пинигина, Ю.И. Строев и др.] // Actual problems of transport medicine. — 2011. — № 2 (24). — С.122-130.
70. Krassas G.E. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function / G.E. Krassas, K.B. Markou // Hormones (Athens). — 2019. — № 18 (4). — С.365-381. — Режим доступа: doi.org/10.1007/s42000-019-00156-y
71. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. Пятое издание / Перевод с английского к.б.н. Н.П. Макаровой — М.: КАПИТАЛ ПРИНТ, 2012. — 305 с.
72. Шерешевский Н. А. Микседема. / Шерешевский В. Д. Основы эндокринологии. / Шерешевский В. Д., Сахаров Г. П. — Л.: Практическая медицина; 1929: 239–252.
73. Гончарова Е.С. Аутоиммунный гипофизит и его роль в патологии / Е.С. Гончарова, Ю.И. Строев // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: Сб. матер. XV междунар. научн. конгресса. — СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2020. — С.35-37.
74. Hypophysitis: An update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation / S. Gubbi, F. Hannah-Shmouni, J.G. Verbalis, C.A. Koch // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2019. — № 33 (6). — С.1-1. — Режим доступа: doi.org/10.1016/j.beem.2019.101371
75. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.
76. Wortsman J. Abnormal testicular function in men with primary hypothyroidism / J. Wortsman, W. Rosner, M.L. Dufau // The American journal of

medicine. — 1987. — № 82 (2). — С.207-212. — Режим доступа: [doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90057-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90057-x)

77. Olson P.N. Clinical and laboratory findings associated with actual or suspected azoospermia in dogs: 18 cases (1979-1990) / P.N. Olson, P. Schultheiss, H.B. Seim // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. — 1992. — № 201 (3). — С.478-482.

78. The forkhead transcription factor, FOXP3, is required for normal pituitary gonadotropin expression in mice / D.O. Jung, J.S. Jasurda, N. Egashira, B.S. Ellsworth // *Biology of reproduction*. — 2012. — № 86 (5). — С.144-149. — Режим доступа: doi.org/10.1095/biolreprod.111.094904

79. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? / [K. Poppe, D. Glinoeer, H. Tournaye et al.] // *European journal of endocrinology*. — 2006. — № 154 (3). — С.363-366. — Режим доступа: doi.org/10.1530/eje.1.02098

ПРИЛОЖЕНИЯ

Список опубликованных работ

1. **Юхта А.И.** Аутоиммунный тиреоидит и гиперпролактинемия у мужчин / А. И. Юхта // Актуальные проблемы биомедицины – 2020: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 26–27 марта 2020 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2020. – С. 202–203.
2. **Юхта А.И.** Репродуктивность у мужчин с тиреоидитом Хасимото / А. И. Юхта // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 26 сентября 2020 года. – СПб.: ООО Издательский дом «Сциентиа», 2020. – С. 29–30.
3. **Юхта А.И.** Репродуктивность у мужчин с тиреоидитом Хасимото / А.И. Юхта, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2020. — № 1. — С.314–322.
4. **Юхта А.И.** К патогенезу мужского бесплодия при тиреоидите Хасимото / А. И. Юхта // Актуальные проблемы биомедицины – 2021: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2021. – С. 134–135.
5. **Юхта А.И.** Случай успешного лечения бесплодия у мужчины с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото и азооспермией / А. И. Юхта // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых

исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ.
Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. –
СПб.: ООО Издательский дом «Сциентиа», 2021. – С. 21–22.

Юхта А.И.

**АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ
И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У МУЖЧИН***(Научный руководитель – к.м.н., доц. Строев Ю.И.)*Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По разным причинам бесплодны 5% населения (ВОЗ). При семейном бесплодии выяснению его причин подвергаются обычно женщины. Но бесплодие женщин – причина бесплодного брака лишь в 45% случаев. Репродуктивность может зависеть от патологического аутоиммунитета. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) стоит по частоте впереди всех аутоиммунных болезней, будучи ведущей причиной гипотироза. Снижение продукции Т3 и Т4 сопровождается ростом уровня ТТГ под влиянием гипоталамического тиролиберина (ТРГ). Но ТРГ стимулирует одновременно и продукцию пролактина (ПРЛ). Поэтому гипотироз всегда сопровождается гиперпролактинемией (ГПРЛ), а нередко и аденомой гипофиза – пролактиномой. У мужчин при этом развиваются гиперпролактинемический гипогонадизм и гипоандрогенизм со снижением репродуктивной способности. В результате возникает аутоиммунное мужское бесплодие.

Цель. Изучить у мужчин с гипотирозом в исходе АИТ состояние аденогипофиза и его влияние на мужскую репродуктивность.

Материал и методы. Обследовано 174 пациента мужского пола (ср. возраст – $33,00 \pm 0,89$ года), страдающих АИТ с исходом в гипотироз.

▪ Секция «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

Детей в возрасте от 6 до 9 лет было 6, подростков (от 10 до 22 лет) – 47, молодых мужчин (от 23 до 39 лет) – 68, зрелых (от 40 до 59 лет) – 45, пожилых и старых (от 60 до 89 лет) – 8. Исследованы уровни ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ к ТГ, АТ к ТПО, ПРЛ, кортизола (КЗ) и тестостерона (ТС), а по показаниям – МРТ гипофиза с контрастированием и спермограмма. У 13 мужчин (ср. возраст – $35,7 \pm 6,5$ г.) с жалобами на бесплодие изучена спермограмма.

Результаты. Из 174 мужчин 22 (12,6%) имели сексуальные дисфункции. В общей группе уровень ТТГ составил $2,23 \pm 0,47$ мкМЕ/мл (в контроле – $0,99 \pm 0,06$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), св. Т3 – $4,38 \pm 0,24$ (в контроле – $5,8 \pm 0,04$ пМ/л; $p < 0,001$), св. Т4 – $15,78 \pm 1,68$ (в контроле – $16,4 \pm 0,5$ пМ/л; $p < 0,01$), АТ к ТГ – $18,46 \pm 9,96$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $98,13 \pm 99,33$ МЕ/мл, ПРЛ – $237,57 \pm 18,3$ мкМЕ/мл (в контроле – $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$), ТС – $15,73 \pm 2,67$ нМ/л (в контроле – $33,67 \pm 2,06$ нМ/л; $p < 0,001$), КЗ – $377,72 \pm 32,95$ нМ/л (контроль – $578 \pm 12,63$ нМ/л; $p < 0,001$). У обследованных лиц была ГПРЛ с выраженным снижением уровня ТС. Для исключения аденомы гипофиза у 86 мужчин (ср. возраст – $30 \pm 1,8$ г.), имевших ГПРЛ, использовалась МРТ с контрастированием. Нормальной она была лишь в 5 (5,8%) случаях. 34 (39,4%) мужчины имели микроаденому гипофиза, у 43 (50%) была его неоднородная структура, расцененная нами как признак возможного аутоиммунного гипофизита (АГ), у 4 (4,6%) – киста кармана Ратке в сочетании с АГ, а у 2 (2,3%) – «пустое» турецкое седло. Спермограмма была нормальной лишь у 5 из 13 мужчин; у 5 была астенотератозооспермия, у 3 – тератозооспермия, у 2 лиц 100% сперматозоидов были вообще неподвижными.

Выводы. У всех мужчин с АИТ и гипотирозом при первом обращении и в динамике лечения необходимо не менее 2-х раз в год исследовать уровни ПРЛ и ТС. При обнаружении ГПРЛ мужчин нужно направлять на МРТ гипофиза с контрастированием. При наличии пролактиномы и АГ мужчины нуждаются в пожизненной терапии левотироксинном и агонистами дофамина. Причину бесплодия необходимо искать, обследуя обязательно обоих партнёров.

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

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ, РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

**РЕПРОДУКТИВНОСТЬ У МУЖЧИН
С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО****Юхта А.И., студ.***Санкт-Петербургский государственный университет,**Санкт-Петербург, Россия**Научный руководитель: Строев Ю.И., к.м.н., проф.*

Введение. Бесплодие – проблема, затрагивающая около 70 млн человек в мире. Мужской фактор при этом играет роль почти в половине случаев (ВОЗ). Эскалация аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и гипотироза – причина учащения гиперпролактинемии с исходом в пролактиному гипофиза. Это сопровождается гиперпролактинемическим гипогонадизмом, гипоандрогенизмом и бесплодием (Строев Ю.И. с соавт., 2016). При этом часто нарушается сперматогенез вплоть до необструктивной азооспермии.

Цель работы. Изучить у мужчин с АИТ состояние аденогипофиза и влияние его дисфункции на сперматогенез и репродуктивность.

Материалы и методы. Обследовано 174 мужчины с АИТ и гипотирозом. Определены иммуноферментным методом в сыворотке крови тиротропин (ТТГ), свободные (св.) трийодтиронин (Т3), св. тироксин (Т4), аутоантитела (АТ) к тироглобулину (ТГ), АТ к тиропероксидазе (ТПО), пролактин (ПРЛ), кортизол (КЗ), тестостерон (ТС). По показаниям проводилась контрастная магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. У мужчин с жалобами на бесплодие исследовалась спермограмма.

Результаты. Из 174 мужчин 22 (12,6%) имели сексуальные дисфункции. В общей группе ТТГ составил $2,23 \pm 0,47$ мкМЕ/мл (контроль – $0,99 \pm 0,06$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), св. Т3 – $4,38 \pm 0,24$ (контроль – $5,8 \pm 0,04$ нМ/л; $p < 0,001$), св. Т4 – $15,78 \pm 1,68$ (контроль – $16,4 \pm 0,5$ нМ/л; $p < 0,01$), АТ-ТГ – $18,46 \pm 9,96$ МЕ/мл, АТ-ТПО – $98,13 \pm 99,33$ МЕ/мл, ПРЛ – $237,57 \pm 18,3$ мкМЕ/мл (контроль – $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$), ТС – $15,73 \pm 2,67$ нМ/л (контроль – $33,67 \pm 2,06$ нМ/л; $p < 0,001$), КЗ – $377,72 \pm 32,95$ нМ/л (контроль – $578 \pm 12,63$ нМ/л; $p < 0,001$). Из 86 лиц с высоким ПРЛ контрастная МРТ гипофиза оказалась нормальной

29

АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ, РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

лишь у 5,8%; 34 чел. имели пролактиному (39,4%), 43 (50%) – аутоиммунный гипотифит, 4 (4,6%) – кисту кармана Ратке, 2 (2,3%) – «пустое» турецкое седло. Спермограмма изучена у 17 мужчин с бесплодием в семье. Она оказалась нормальной лишь у 5 из них; у 5 была астенотератозооспермия, у 3 – тератозооспермия, у 2 все сперматозоиды были неподвижными, а у 2 была необструктивная азооспермия. Лечение этих мужчин левотироксином улучшало спермограмму, что положительно сказывалось и на их репродуктивности. В 1 случае у мужчины 21 года с уровнем ПРЛ 476 мкМЕ/мл после лечения левотироксином и агонистами дофамина азооспермия вообще исчезла, и он стал счастливым отцом.

Выводы. Всем мужчинам с АИТ и гиперпролактинемией нужно проводить контрастную МРТ гипофиза. Бесплодие в семье требует обследования обоих партнеров, в том числе – тиреодологического.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.).

Литература:

1. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) // *Клиническая патофизиология.* – 2016. – № 22(1). – С. 72–79.

XV Конференция посвящена Будущему России

in postpartum period: treatment and latest recommendations //Archives of gynecology and obstetrics. – 2014. – Т. 289. – №. 5. – С. 1137-1144.

8. Никонова, Л. В., Давыдчик, Э. В., Тишковский, С. В., & 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.

9. 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.

10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМедА; 2002; 266 с.73

УДК 616-008.6

А.И. Юхта, Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов

РЕПРОДУКТИВНОСТЬ У МУЖЧИН С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО

*Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург. angelohek17@mail.ru*

Резюме. Эскалация аутоиммунного тиреоидита Хасимото (ТХ) развитием гипотироза, гиперпролактинемии и пролактиномы является важной причиной женского и мужского бесплодия, которое обусловлено расстройствами сперматогенеза вплоть до необструктивной азооспермии, в частности, олигоспермии. Обследовано 174 мужчины с ТХ и гипотирозом. Были определены уровни ТТГ, FT3, FT4, аутоантител к ТГ и к ТПО, пролактина, кортизола, тестостерона. По показаниям проводилась контрастная МРТ гипофиза. У мужчин с бесплодием исследовалась спермограмма. Из 174 мужчин у 25 (14,3%) была гиперпролактинемия с достоверным снижением уровня тестостерона. Патологическая спермограмма была у 70,6 % мужчин. Лечение таких мужчин левотироксином в сочетании с агонистами дофамина способствовало существенному улучшению репродуктивной функции. Бесплодие в семье требует обследования обоих партнёров на наличие ТХ и гиперпролактинемии, которая является показанием для контрастной МРТ

гипофиза (Библ. 15; рис. 5).

Ключевые слова: агонисты дофамина; бесплодие мужское; гипотироз; гипофизит; пролактин; пролактинома; спермограмма; тиронит Хасимото; тестостерон; щитовидная железа.

Поддержано грантом Правительства РФ
(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.).

Summary.

A. I. Yukhta, Yu. I. Stroeve, L. P. Churilov Reproduction in men with hashimoto's thyroiditis.

The escalation of Hashimoto's autoimmune thyroiditis (TH) with the development of hypothyroidism, hyperprolactinemia and prolactinoma is an important cause of female and male infertility, which is caused by disorders of spermatogenesis up to non-obstructive azoospermia, in particular, oligospermia. 174 men with TH and hypothyroidism were examined. The studied men had levels of TSH, FT3, FT4, autoantibodies to TG and TPO, prolactin, cortisol, and testosterone. According to the indications, a contrast MRI of the pituitary gland was performed. In men with infertility, a spermogram was examined. Of 174 men, 25 (14.3%) had hyperprolactinemia with a significant decrease in testosterone levels. A pathological spermogram was found in 70.6 % of men. Treatment of these men with levothyroxine in combination with dopamine agonists significantly improved reproductive function. Infertility in the family requires examination of both partners for the presence of TH and hyperprolactinemia, which is an indication for contrast MRI of the pituitary gland (Bibl. 15; fig. 5).

Key words: dopamine agonists; Hashimoto's thyroiditis; hypothyroidism; male infertility; pituitary gland; prolactin; prolactinoma; spermogram; testosterone; thyroid gland.

*Supported by a grant from the Government of the Russian Federation
(agreement no. 14. W03. 31. 0009 of 13.02. 2017).*

Введение. Бесплодие – проблема, затрагивающая около 70 миллионов человек в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, мужской фактор играет роль вплоть до 20—30 до 50% случаев [1,2]. В настоящее время неуклонно растёт частота заболеваний щитовидной железы, в частности, аутоиммунного тиронита Хасимото [7]. При данном заболевании происходит

образование аутоантител к тиреопероксидазе, что сопровождается в дальнейшем манифестным гипотирозом [8]. Эскалация аутоиммунного тиреоидита Хасимото с последующим развитием гипотироза является одной из причин учащения случаев гиперпролактинемии с исходом в аутоиммунный гипофизит и даже в аденому гипофиза (в частности, в пролактиному). Замечено, что у мужчин чаще развивается макропролактинома, однако не ясно, является ли это гендерно обусловленным признаком [4].

У мужчин с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото это сопровождается гиперпролактинемическим гипогонадизмом, гипоандрогенизмом, нарушениями репродуктивной функции с развитием бесплодия [15]. Такое бесплодие в высокой степени обусловлено расстройствами сперматогенеза вплоть до необструктивной азооспермии, в частности, олигоспермии [5].

Пролактин непосредственно играет немаловажную роль в процессе сперматогенеза и оказывает множественные эффекты на гонадную ось. Он ингибирует продукцию кинесина в ЦНС и за ее пределами. Кинесинергические нейроны участвуют в формировании либидо и стимулируют выработку в гонадолиберинных нейронах гипоталамического гонадолиберина, а через него — гонадотропинов. При сочетании аутоиммунного тиреоидита и гиперпролактинемии возникает так называемый порочный круг в патогенезе: гипотироз при аутоиммунном тиреоидите вызывает компенсаторную продукцию тиролиберина, одновременно — и пролактолиберинный эффект, а гиперпролактинемия, в свою очередь, стимулирует аутоиммунный процесс и усугубляет течение гипотироза [15]. Как следствие, гиперпролактинемия оказывает негативное влияние на либидо, потенцию и качество семенной жидкости [4]. Наличие повышенного уровня пролактина способствует снижению концентрации тестостерона в сыворотке крови [9].

Было показано, что дисфункция щитовидной железы (гипотироз) непосредственно способствует нарушению фертильности и аномалиям развития сперматозоидов, поскольку на яичках и семявыносящей системе были найдены рецепторы к тироидным гормонам, с помощью которых непосредственно регулируется сперматогенез, а в случае нехватки соответствующих гормонов — нарушается формирование сперматозоидов и, как следствие, ухудшается качество спермы [10,12,14]. Важно отметить, что гипотироз является закономерным исходом нелеченого аутоиммунного тиреоидита. Репродуктивный потенциал снижают как аутоиммунные факторы, так и нехватка тироидных гормонов. Показано, что первые могут действовать вне зависимости от второй

[15]. Согласно проведенным исследованиям, гипотироз приводит к уменьшению объема семенной жидкости, дегенерации семенных канальцев и уменьшению массы яичек, а также к снижению подвижности сперматозоидов и возникновению тератозооспермии [12]. К тому же — чем дольше сохраняется гипотироз, тем с большей вероятностью формируются расстройства мужской фертильности [1].

Цель работы. Изучить у мужчин с тиреоидитом Хасимото состояние щитовидной железы, аденогипофиза и влияние их дисфункции на сперматогенез и репродуктивность.

Материалы и методы. В целях настоящей работы было обследовано 174 мужчины с аутоиммунным тиреоидитом и гипотирозом. У исследуемых были определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тетраiodтиронина (св. Т4), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), тестостерона (ТС). По показаниям проводилась контрастная МРТ гипофиза. У мужчин с жалобами на бесплодие исследовалась спермограмма.

Результаты. В общей группе уровень ТТГ составил $2,23 \pm 0,47$ мкМЕ/мл (контроль — $0,99 \pm 0,06$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), св. Т3 — $4,38 \pm 0,24$ (контроль — $5,8 \pm 0,04$ пМ/л; $p < 0,001$), св. Т4 — $15,78 \pm 1,68$ (контроль — $16,4 \pm 0,5$ пМ/л; $p < 0,01$), АТ-ТГ — $18,46 \pm 9,96$ МЕ/мл, АТ-ТПО — $98,13 \pm 99,33$ МЕ/мл (Рис. 1).

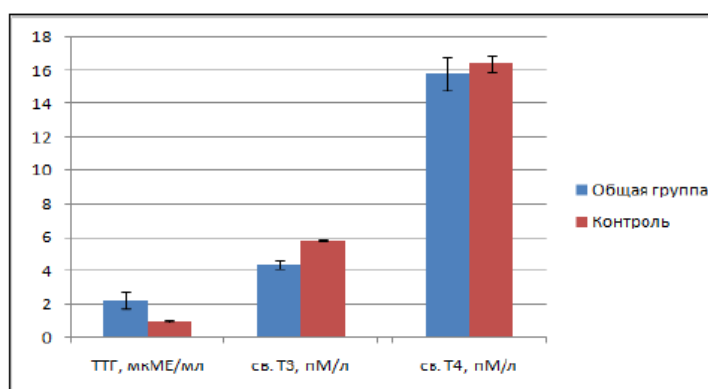


Рис. 1. Диаграмма уровней тиреотропного гормона, свободных Т3 и Т4 у исследованных мужчин с АИТ, в сравнении с контрольной группой.

Концентрация пролактина в крови исследованных мужчин составила $237,57 \pm 18,3$ мкМЕ/мл (контроль — $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$), тестостерона — $15,73 \pm 2,67$ нМ/л (контроль — $33,67 \pm 2,06$ нМ/л; $p < 0,001$), кортизола — $377,72 \pm 32,95$ нМ/л (контроль — $578 \pm 12,63$ нМ/л; $p < 0,001$) (Рис. 2).

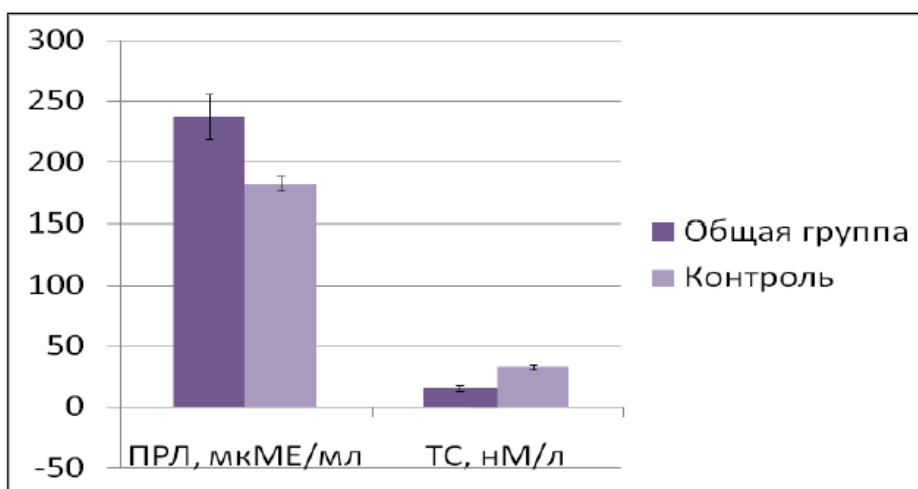


Рис. 2. Диаграмма уровней пролактина, свободных Т3 и Т4 у мужчин с аутоиммунным тиреоидитом, в сравнении с контрольной группой

Из 174 мужчин 22 (12,6%) предъявляли жалобы на сексуальные дисфункции. У 17 мужчин с бесплодием в семье была изучена спермограмма. Она оказалась нормальной лишь у 5 из 17 мужчин; у 5 была астенотератозооспермия, у 3 – тератозооспермия, у 2 все сперматозоиды были неподвижными, а у 2 была необструктивная азооспермия. Лечение этих мужчин левотироксином улучшило показатели спермограммы, что положительно сказывалось и на их репродуктивности. В 1 случае у мужчины 21 года с уровнем ПРЛ 476 мкМЕ/мл после лечения левотироксином натрия и агонистами дофамина азооспермия вообще исчезла, и он стал отцом (Рис. 3).

Из 174 у 86 мужчин с высоким уровнем пролактина была выполнена контрастная МРТ гипофиза. Результат МРТ оказался нормальным лишь у 5,8%. 34 человека имели пролактиному (39,4%), 43 (50%) — аутоиммунный гипофизит, 4 (4,6%) — кисту кармана Ратке, 2 (2,3%) — «пустое» турецкое седло.

При сопоставлении данных МРТ-картины гипофиза и лабораторных данных у исследованных мужчин было показано, что уровень пролактина был выше у лиц с пролактиномой, по сравнению с нормой и пациентами с аутоиммунным гипофизитом (Рис. 4), а уровень тестостерона у данных мужчин был достоверно ниже по сравнению с группами сравнения (Рис. 5).

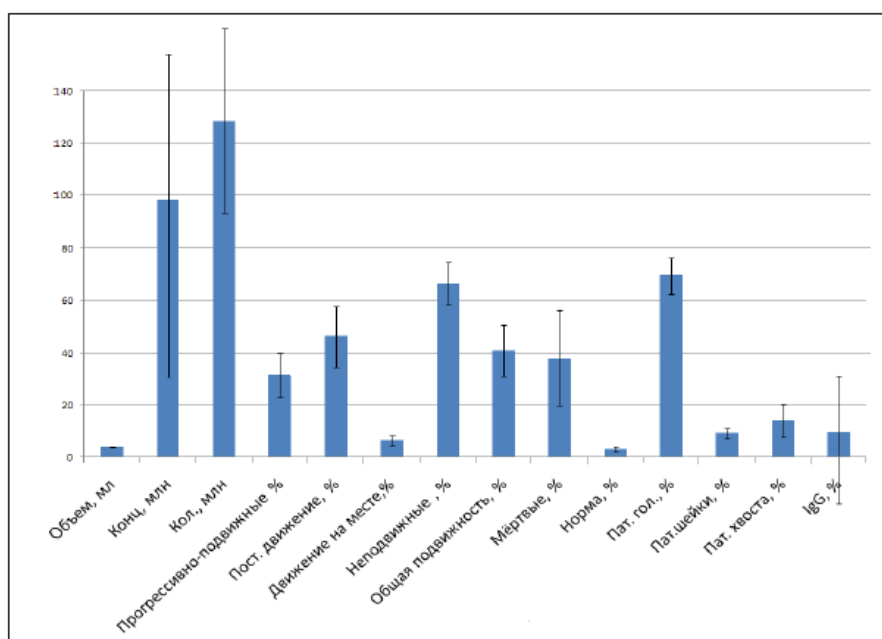


Рис. 3. Показатели спермограммы у 17 мужчин с тиреоидитом Хасимото

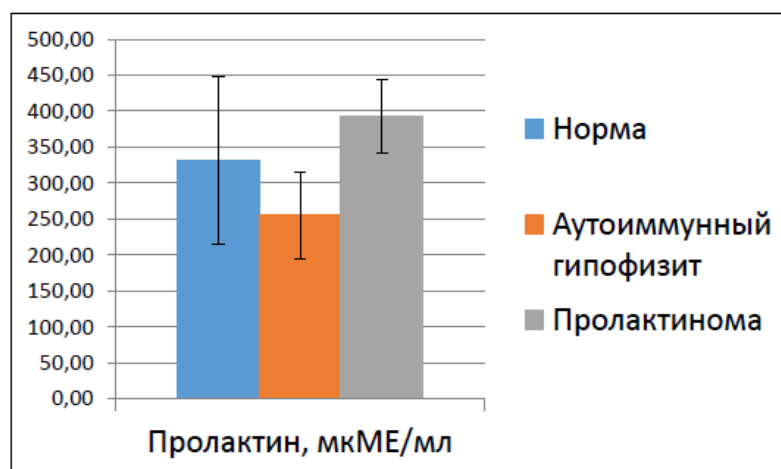


Рис. 4. Уровень пролактина у мужчин с тиреоидитом Хасимото при различной МРТ-картине аденогипофиза

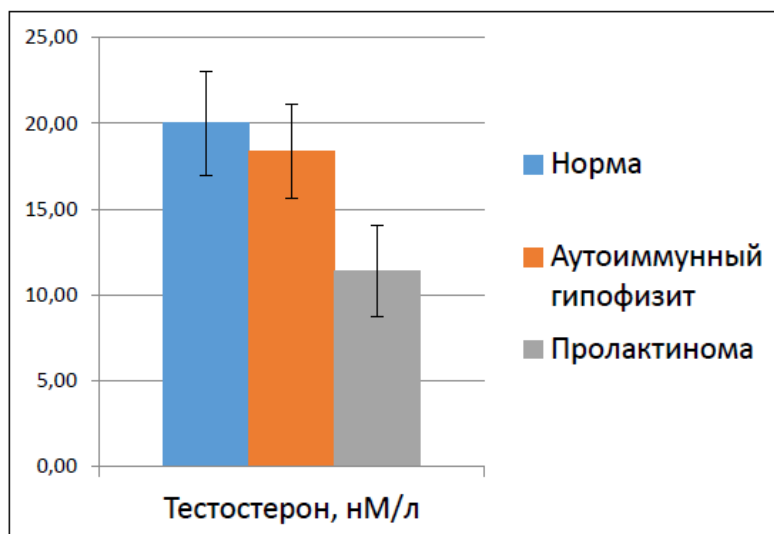


Рис. 5. Уровень тестостерона у мужчин с тиреоидитом Хасимото при различной МРТ-картине аденогипофиза

Обсуждение. Из 174 мужчин с тиреоидитом Хасимото у 25 (14,3%) выявлена вторичная гиперпролактинемия, которая способствовала развитию гипогонадотропного гипогонадизма и сопровождалась достоверным снижением уровня тестостерона. Патологическая спермограмма была обнаружена у 70,6 % мужчин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом и бесплодием. Лечение таких мужчин левотироксином в сочетании с агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин, достинекс) [5,11] способствовало существенному улучшению их репродуктивной функции. Применение каберголина в срок до 24 месяцев давало наилучший эффект, что приводило к существенному улучшению МРТ-картины гипофиза, уменьшению размеров аденомы и восстановлению показателей спермограммы до нормальных значений [6].

Выводы. Гипогонадотропный гипогонадизм у мужчин с аутоиммунным тиреоидитом является ведущей причиной расстройств репродуктивной функции. Бесплодие в семье требует обследования обоих партнёров на наличие аутоиммунного тиреоидита и гиперпролактинемии. Гиперпролактинемия у мужчин с аутоиммунным тиреоидитом и бесплодием является показанием для проведения у них контрастной МРТ гипофиза.

Список литературы.

1. Aiceles V, da Fonte Ramos C. A link between hypothyroidism, obesity and male reproduction. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jan;25(1):5-13. doi:

10.1515/hmbci-2015-0054. PMID: 26953711.

2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, Oates RD, van der Poel S, St John B, Sigman M, Sokol R, Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017 Nov 1;23(6):660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021. PMID: 28981651; PMCID: PMC5850791.

3. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary*. 2005;8(1):39-42. doi: 10.1007/s11102-005-5084-3. PMID: 16411067.

4. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, Zarrilli S, Lombardi G. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1704-11. doi: 10.1210/jc.2003-030979. PMID: 15070934.

5. Coppola A, Cuomo MA. Il prolattinoma nel maschio. Rilievi fisiopatologici, clinici e terapeutici [Prolactinoma in the male. Physiopathological, clinical, and therapeutic features]. *Minerva Endocrinol*. 1998 Mar;23(1):7-16. Italian. PMID: 9691632.

6. De Rosa M, Ciccarelli A, Zarrilli S, Guerra E, Gaccione M, Di Sarno A, Lombardi G, Colao A. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):307-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02461.x. PMID: 16487441.

7. Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(23):3611-8. PMID: 25535130.

8. Fink H, Hintze G. Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle diagnostik und therapie [Autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis): current diagnostics and therapy]. *Med Klin (Munich)*. 2010 Jul;105(7):485-93. German. doi: 10.1007/s00063-010-1082-y. PMID: 20676951.

9. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma [Prolactinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar;58(2):118-23. Portuguese. doi: 10.1590/0004-2730000002961. PMID: 24830588.

10. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55. doi: 10.1210/er.2009-0041.

Epub 2010 Jun 23. PMID: 20573783.

11. Krysiak R, Okopień B, Marek B, Szkróbka W. Gruczolak przysadki wydzielający prolaktynę [Prolactinoma]. *Przegl Lek.* 2009;66(4):198-205. Polish. PMID: 19708510.

12. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018 Jan-Dec; 32:2058738418775241. doi: 10.1177/2058738418775241. PMID: 29737216; PMCID: PMC5946587.

13. Patel N, Kashanian JA. Thyroid Dysfunction and Male Reproductive Physiology. *Semin Reprod Med.* 2016 Nov;34(6):356-360. doi: 10.1055/s-0036-1593491. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27741548.

14. Rajender S, Monica MG, Walter L, Agarwal A. Thyroid, spermatogenesis, and male infertility. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jun 1; 3:843-55. doi: 10.2741/e292. PMID: 21622096.

15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Случай бесплодного брака, связанный с аутоиммунным тиреоидитом и клинически бессимптомной макроаденомой гипофиза (пролактиномой) // *Клиническая патофизиология.* – 2016. – № 22(1). – С. 72–79.

Юхта А.И.

К ПАТОГЕНЕЗУ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ
ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО*(Научный руководитель – к.м.н., доц. Строев Ю.И.)*
Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. По данным ВОЗ, почти в половине случаев бесплодия (БП) большую роль играет мужской фактор. Одной из значимых причин мужского БП является патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности, гипотироз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото. Вторичная гипотиреоидная гиперпролактинемия (ГПРЛ) формирует аутоиммунный гипофизит с гипогонадизмом. Известно, что ранняя диагностика АИТ и гипотироза и его лечение гормонами ЩЖ в сочетании с агонистами дофамина, устраняющими ГПРЛ, способствуют устранению мужского БП (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2016, 2017).

134

• Секция «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

Цель работы. Изучить у страдающих БП супружеских пар картины спермограмм (СГ) и выявить их взаимосвязь с гормональным балансом мужчин.

Материал и методы. Обследовано 18 супружеских пар с БП. У всех женщин был АИТ, с различной ГПРЛ. Однако компенсация обменных расстройств не способствовала зачатию. Поэтому у их партнеров также был исследован гормональный баланс – ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО, пролактин (ПРЛ), тестостерон (ТС) и проанализированы СГ. При ГПРЛ проводилась контрастная МРТ гипофиза.

Результаты. Оказалось, что из 18 молодых мужчин у 12 из них (ср. возраст – $35,6 \pm 1,7$ г.) СГ оказались патологическими (группа Р), причем у 2 выявлена необструктивная азооспермия. У 6 мужчин (ср. возраст – 33 ± 3 г.) СГ были нормальными (группа N). Большинство мужчин группы Р имело ожирение. Так, ИМТ составил у них $29,79 \pm 1,80$ кг/м², в группе N – $27,49 \pm 1,84$ кг/м². В группе Р прогрессивно-подвижные сперматозоиды (СЗ) в СГ были у $29,94 \pm 7,10$ % (в группе N – у $65,0 \pm 4,4$ %; $p < 0,001$), неподвижные СЗ – у $63,1 \pm 6,4$ % (в группе N – у $29,17 \pm 8,06$ %; $p < 0,01$), общая подвижность СЗ была лишь у $29,17 \pm 8,06$ % (в группе N – у $70,8 \pm 8,10$ %; $p < 0,01$), доля мёртвых СЗ в группе Р была у $56,0 \pm 11$ % (в группе N – всего у $10,0 \pm 0,1$ %; $p < 0,01$). В группе Р ТТГ составил $1,9 \pm 0,4$ мкМЕ/мл, в группе N его уровень был ниже – $1,4 \pm 0,3$ мкМЕ/мл ($p > 0,1$). В группе Р св. Т3 был $4,90 \pm 0,37$, в группе N – $4,2 \pm 0,9$ пМ/л ($p > 0,1$). В группе Р св. Т4 составил $13,2 \pm 0,8$ пМ/л, в группе N – $14,31 \pm 1,84$ пМ/л ($p > 0,1$). АТ-ТГ в группе Р составили $22,7 \pm 21,8$ МЕ/мл, в группе N – $5,8 \pm 5,2$ МЕ/мл ($p > 0,1$), а АТ-ТПО – $44,7 \pm 34,5$ МЕ/мл против $3,8 \pm 1,5$ МЕ/мл в группе N ($p > 0,1$).

Таким образом, в группе Р были значимые титры АТ-ТГ и АТ-ТПО, что свидетельствовало об АИТ. В группе Р была тенденция к гипофункции ЩЖ, что позволило диагностировать «субклинический гипотироз». У них была и ГПРЛ ($281,5 \pm 36,9$ мкМЕ/мл) со снижением уровня ТС ($17,37 \pm 2,43$ нМ/л), а МРТ гипофиза у 2 выявила пролактиному и ещё у 2 – гипофизит. В группе N ПРЛ ($227,24 \pm 85,68$ мкМЕ/мл) и ТС ($19,01 \pm 3,70$ нМ/л) были близки к норме. Лечение обоих партнеров с помощью гормонов ЩЖ и агонистов дофамина привело в двух семьях к зачатию. У 1 молодого мужчины с ПРЛ 476 мкМЕ/мл после такого лечения азооспермия вообще исчезла и он тоже стал отцом.

Выводы. В патогенезе мужского БП важная роль принадлежит ЩЖ. При выяснении его причин необходимо прежде всего исследовать функциональное состояние ЩЖ и уровни ПРЛ непременно у обоих партнеров. Ведущая причина БП у мужчин с АИТ – гипогонадотропный гипогонадизм. Профилактика ГПРЛ и БП должна начинаться с ранней диагностики АИТ и его исхода – гипотироза. Лечение гипотироза и ГПРЛ у мужчин гарантирует улучшение сперматогенеза, спермограммы и репродуктивности.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ, ТЕРАПИЯ И ЕЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ОСНОВЫ

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИНЫ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И АЗОСПЕРМИЕЙ

Юхта А.И., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

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

Резюме. В данном случае мужское бесплодие следует рассматривать как результат поздно выявленных АИТ, гипотироза, аутоиммунного гипопаратиреоза, ГПРЛ и ГТ, лечение которых устранило азооспермию и восстановило репродуктивность.

Введение. Мужское бесплодие составляет до 50% случаев. В этом важна роль аутоиммунного тиреоидита (АИТ), гипотироза, гиперпролактинемии (ГПРЛ) и гонадотропного гипогонадизма (ГТ). У мужчин с АИТ мы выявляли ГПРЛ ($237,57 \pm 18,3$ мкМЕ/мл при норме — $182,3 \pm 5,3$; $p < 0,001$); низкий тестостерон (ТС) — $15,73 \pm 2,67$ нМ/л при норме — $33,67 \pm 2,06$ нМ/л ($p < 0,001$), а при контрастной МРТ у 39,4% — пролактиному гипопаратиреоза. Из 18 бесплодных мужчин в 2 случаях мы наблюдали даже азооспермию (Юхта А.И., Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2020). Лечение мужского бесплодия проблематично, а азооспермии — подчас безнадежно.

Цель работы. Продемонстрировать случай успешного лечения бесплодия у мужчины с АИТ при помощи тиреоидных гормонов и агонистов дофамина.

Результаты лечения. В клинику «БалтМед Гавань» 01.07.2016. обратилась бесплодная супружеская пара из Киргизии. Мужчине был 21 год, женщине — 24. У обоих был выявлен АИТ. У женщины с клиникой лёгкого гипотироза ТТГ составил 1,12 мкМЕ/мл, св. Т3 — 4,11 пМ/л, св. Т4 — 12,1 пМ/л, АТ-ТПО — 0,19 МЕ/мл, ПРЛ — 286,8 мкМЕ/мл, ТС — 1,14 нМ/л. У мужчины с выраженным гипотирозом ТТГ составил 2,79 мкМЕ/мл, св. Т3 — 5,81 пМ/л, св. Т4 — 13,1 пМ/л, АТ-ТПО — 0,6 МЕ/мл, ПРЛ — 479,6 мкМЕ/мл, в спермограмме — азооспермия, а МРТ выявила аутоиммунный гипопаратиреоз. Обоим

21

партнерам был назначен левотироксин, а мужчине к нему добавлен достинекс. Через 4 мес. их показатели явно улучшились, а азооспермия вообще исчезла: сперматозоиды составили 1 млн/мл с подвижностью — 25%. При обращении 27.02.2017. в анализах женщины ТТГ составил 1,52 мкМЕ/мл, св. Т3 — 5,23 пМ/л, св. Т4 вырос до 14,92 пМ/л, уровень ТС упал до 0,46 нМ/л. У мужчины ТТГ упал до 0,92 мкМЕ/мл, св. Т4 вырос (14,57 пМ/л), ПРЛ снизился (280,14 мкМЕ/мл), ТС достиг 17,75 нМ/л. В дальнейшем в спермограмме — стойкое наличие сперматозоидов в концентрации 10 млн/мл с их общей подвижностью 25%. Впоследствии у этой пары произошло зачатие.

*Поддержано грантом Правительства РФ
(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.).*



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

ДИПЛОМ

«Оригинальность научной идеи»

награждается автор:

Юхта А.И.

за доклад

**«К ПАТОГЕНЕЗУ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ
ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО»**

на студенческой секции:

«Актуальные проблемы клинической патофизиологии»

**XXVII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2021»

25-26 МАРТА 2021 ГОДА,
г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Председатель Санкт-Петербургского общества патофизиологов,
директор Научно-образовательного института биомедицины
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
профессор



Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
профессор

В.И. Николаев



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru

ДИПЛОМ

I СТЕПЕНИ

Награждается

ЮХТА АНГЕЛИНА ИГОРЕВНА

за устный доклад в секции

"Иммунология, аллергология, аутоиммунология"

**"МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"**

Н.П. ВЕСЕЛКИН

академик РАН, д.м.н.,
профессор,
заведующий кафедрой
физиологии
медицинского
факультета СПбГУ

П.К. ЯБЛОНСКИЙ

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

Ю.В. НАТОЧИН

академик РАН, д.б.н.,
профессор кафедры
физиологии
медицинского
факультета СПбГУ

24 апреля 2021