

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

**ВАРАВА ИРИНА СЕРГЕЕВНА**

**Выпускная квалификационная работа**

Аутоиммунный тиреоидит и аутоиммунное бесплодие

Уровень образования: специалитет

Направление «*Медицина*»

Основная образовательная программа *31.05.01 «Лечебное дело»*

Научный руководитель: профессор кафедры

патологии МФ СПбГУ, к.м.н., доцент

Строев Юрий Иванович

Внешний рецензент: профессор кафедры

патологической физиологии с курсом иммунопатологии СПбГПМУ, д.м.н.

Васильев Андрей Глебович

Санкт-Петербург

2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Введение .....	4
Глава 1. Обзор литературы .....	8
1.1 Эпидемиология аутоиммунного тиреоидита .....	8
1.2. Патогенез аутоиммунного тиреоидита.....	8
1.3 Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тироидита. ....	11
2.1. Взаимосвязь аутоиммунного тиреоидита и женской репродуктивности. 14	
2.2. Мужское бесплодие и его причины.....	16
2.2.1. Генетические нарушения. ....	15
2.2.2. Варикоцеле и его роль в мужском бесплодии. ....	17
2.2.3. Аутоиммунный тироидит и мужское бесплодие. ....	18
2.3. Роль антиспермальных аутоантител в аутоиммунном бесплодии. ....	18
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	21
2.1. Методы исследования .....	21
2.2. Методы статистического анализа.....	22
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	24
3.1. Исследование бесплодия в семейных парах. ....	24
3.2. Исследование напряженности антитироидного аутоиммунитета в зависимости от репродуктивности женщин. ....	34
Заключение .....	40
Выводы .....	42
Список используемой литературы .....	45
Приложения .....	49

## Список сокращений

- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- ПРЛ – пролактин
- ЩЖ – щитовидная железа
- АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
- ТПО – тиреопероксидаза
- ТГ – тиреоглобулин
- АТ- ТГ – антитела к тиреоглобулин
- Т3 – трийодтиронин
- Т4 – тироксин
- FT3 – свободный трийодтиронин
- FT4 – свободный тироксин
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- АсАТ – антиспермальные антитела
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- КЗ – кортизол
- ТС – тестостерон
- ДИ – доверительный интервал
- IgA – иммуноглобулины класса А
- IgG – иммуноглобулины класса G

## Введение

Бесплодие на сегодняшний день является одной из нерешенных проблем в современном мире. На развитие данного заболевания влияют множество факторов как внешних, так и внутренних. Согласно данным ВОЗ, бесплодием страдают около 17,5 % взрослого населения, 72,4 млн. человек в мире в течение репродуктивного периода жизни сталкиваются с бесплодием [14]. Бесплодием считается отсутствие наступления беременности у женщины детородного возраста в течение 12 месяцев регулярной половой жизни (не реже двух раз в неделю) без применения каких-либо контрацептивных средств. Различают первичное бесплодие – когда у женщины никогда не наступала беременность, и вторичное – наличие хотя бы одной беременности в анамнезе [14]. По разным оценкам, в 30% случаев бесплодие связывают только с мужским фактором, в 20% - это сочетание женского и мужского факторов и в 35% случаев бесплодие связано только с женским фактором [1,10].

Для лечения и профилактики бесплодия необходимо выяснить этиологию данного заболевания, что требует тщательной диагностики как мужской, так и женской репродуктивной системы. Одной из главных причин бесплодия у мужчин и женщин считаются эндокринные патологии, большую распространенность представляет хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото. Данное заболевание встречается, в среднем, у 5% лиц европеоидной расы [27]. У женщин АИТ встречается в 15–20 раз чаще, чем у мужчин [3], у мужчин данная патология, соответственно, реже диагностируется, однако наличие данного заболевания способствует не только развитию клиники гипотиреоза различной тяжести, но и увеличению уровня пролактина (ПРЛ) [2,3], что также приводит к нарушению параметров спермограмм [28]. Все это вместе способствует и мужскому бесплодию.

Одной из причин развития АИТ у женщин является микрохимеризм плода, имеется несколько теорий патогенеза. Ряд исследований отмечают

напряженность и способность АИТ прогрессировать под влиянием сохраняющегося фетального микрохимеризма [26].

Прежде под аутоиммунным бесплодием в узком смысле понимали гипериммунное состояние организма с продукцией специфических антиспермальных антител, которые препятствуют оплодотворению яйцеклетки, имплантации эмбриона и снижают его качество.

Аутоиммунный тиреоидит Хасимото – полиорганная аутоиммунная патология, при которой могут продуцироваться аутоантитела к любым органам и системам, в частности, к репродуктивной системе. Именно АИТ является самой массовой аутоиммунной эндокринопатией, затрагивающей репродуктивный потенциал, что послужило причиной появления в настоящее время более широкого термина – «аутоиммунное бесплодие» [2].

### **Цель работы**

Изучить патогенез аутоиммунного бесплодия при тиреоидите Хасимото.

### **Задачи исследования**

1. Оценить функцию щитовидной железы и репродуктивной системы путем определения уровней тиреоидных и половых гормонов у женщин и мужчин из семейных пар репродуктивного возраста с бесплодием.
2. Оценить параметры спермограмм у мужчин с АИТ из семейных бесплодных пар.
3. Оценить значимость уровня антиспермальных антител у бесплодных мужчин и женщин, страдающих АИТ.
4. Оценить напряженность антитиреоидного аутоиммунитета в зависимости от репродуктивности женщин.

### **Новизна исследования**

Впервые у лиц г. Санкт-Петербурга, страдающих АИТ и бесплодием, показано, что тиреоидит Хасимото – одна из самых значимых причин мужского и женского бесплодия, что дает право называть такое бесплодие аутоиммунным.

Убедительной корреляционной связи показателей антитироидного аутоиммунитета с многократными родами у женщин с АИТ не получено.

У мужчин, страдающих АИТ, обнаружены более низкие показатели количества и подвижности сперматозоидов, наблюдается более высокая частота их морфологических аномалий, в сравнении с мужчинами с нормальными спермограммами.

В группе мужчин с АИТ и с патологической спермограммой в сыворотке крови были достоверно выше уровни пролактина, а также уровни антитироидных аутоантител.

### **Практическая значимость работы**

Показано, что высокая частота АИТ Хасимото с исходом в гипотиреоз является в настоящее время самой значимой причиной бесплодия как у мужчин, так и у женщин.

Снижение способности к зачатию у лиц с аутоиммунным тиреоидитом и гипотиреозом может быть обусловлена не только недостаточностью гормонов щитовидной железы, но и вторичными нарушениями гормонального фона – гиперпролактинемией, а также высоким уровнем антитиреоидных аутоантител.

При наличии в семье бесплодия необходимо обязательно исследовать функцию щитовидной железы и антитиреоидные аутоантитела целью выявления АИТ, а также уровни пролактина и мужских половых гормонов у обоих партнеров.

Профилактика гиперпролактинемии и, в частности, бесплодия должна начинаться с ранней диагностики и лечения АИТ и его закономерного исхода – гипотиреоза.

### **Объем и структура работы**

Работа изложена на 50 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и приложений.

Работа содержит 9 таблиц и 11 рисунков.

Библиографический указатель включает 38 источников литературы.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Эпидемиология аутоиммунного тиреоидита

Тиреоидит Хасимото – хроническое аутоиммунное заболевание, при котором против щитовидной железы (ЩЖ) развивается аутореактивный процесс, проявляющийся мононуклеарной инфильтрацией щитовидной железы, признаками воспаления и ведущий к постепенному снижению тиреоидной функции с рядом осложнений [4].

По данным ВОЗ, от 3 до 20 % населения всего мира в настоящее время страдает аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), который является причиной развития 70–80 % всех случаев первичного гипотиреоза. Частота АИТ в различных странах составляет от 0,1 до 1,2 % у детей и от 6 до 11 % — среди взрослого населения. В Российской Федерации АИТ страдают 3–4 % населения [6].

Бессимптомное носительство антител к тиропероксидазе (антиТПО) в общей популяции достигает 30 % и варьирует в зависимости от этнического состава, пола и возраста [6]. После возраста шести лет тиреоидит Хасимото является наиболее распространенной причиной гипотиреоза в Соединенных Штатах и в регионах мира с достаточным потреблением йода. Женщины болеют чаще, соотношение женщин к мужчинам составляет не менее 10: 1, у большинства женщин диагноз ставится в возрасте от 30 до 50 лет [5].

Считается, что 79% предрасположенности к АИТ обусловлено генетическими факторами, 21% приходится на влияние окружающей среды и половых гормонов [5]. Провоцирующими факторами у предрасположенных лиц являются вирусная инфекция, применение альфа- и бета-интерферонов и избыточное потребление йода [7].

В частности, при изучении генов системы HLA указывалось сочетание с генами HLAB8, HLA-DR3, HLA-DR4, выявлено также 5 новых вариаций генов TPO, ATXN2, BACH2, MAGI3 и KALRN, ассоциирующихся с носительством АТ-ТПО [19].



Другим фактором риска является облучение, сообщалось о повышенных уровнях антитиреоидных аутоантител у детей после ядерных катастроф [8].

Аутоиммунный тиреоидит часто встречается в сочетании с другими заболеваниями, такими как аутоиммунная целиакия, гастрит, пернициозная анемия, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный энцефалит, саркоидоз [4].

Таким образом, аутоиммунный тиреоидит Хашимото является массовой аутоиммунной эндокринопатией, распространенность данной патологии в мире неуклонно растет, этиология этого заболевания до сих пор до конца не выяснена. Список внешних факторов, провоцирующих проявление данного заболевания у предрасположенных лиц, увеличивается.

## **1.2. Патогенез аутоиммунного тиреоидита**

Аутоиммунная патология ЩЖ возникает в результате нарушения регуляторных процессов в иммунной системе, которые обусловлены наследственными дефектами Т-супрессоров, в результате CD8+, CD4+ лимфоциты, обладая прямым апоптогенным эффектом, разрушают тироциты, а также продуцируют цитотоксические цитокины. Они в свою очередь провоцируют выработку тироцитами аномальных белков HLA II класса и презентации антигенов. Далее В-лимфоциты, вырабатывают аутоантитела против тиреопероксидазы (ТПО), тиреоглобулина (ТГ) [4].

Когда активируется Th-лимфоцит, запускается ряд биохимических изменений, приводящих к высвобождению различных цитокинов (например, интерлейкинов, интерферона  $\gamma$  или TNF- $\alpha$ ), которые обладают способностью модулировать иммунный ответ. Локальное присутствие лейкоцитов также необходимо для надлежащего развития иммунного ответа. Адекватная миграция обеспечивается системой хемокинов. Недавние исследования показывают, что хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, индуцируемые INF- $\gamma$ , могут играть важную роль в раннем развитии тиреоидита Хасимото [21].

По мере прогрессирования разрушения ткани ЩЖ цитотоксическими лимфоцитами развивается гипотиреоз [4]. Снижаются уровни трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), что по принципу отрицательной обратной связи провоцирует повышенную выработку тиреотропного гормона (ТТГ). Важно отметить, что тиролиберин гипоталамуса, запускающий выработку ТТГ аденогипофизом, является также мощным пролактолиберином [3]. Поэтому, при повышении ТТГ вместе с ним в организме повышается ПРЛ. Прولاктин также вырабатывается аденогипофизом и имеет множество рецепторов в организме. Одним из основных его эффектов является влияние на репродуктивную систему. Он ингибирует продукцию кинспептина, который участвует в формировании либидо. Кинспептические нейроны стимулируют выработку гонадолиберина в гипоталамусе, а он в свою очередь гонадотропинов в гипофизе как у мужчин, так и у женщин, контролируя и овуляцию, и сперматогенез [4]. Так, гипотиреоз, как исход АИТ, приводит к бесплодию через прямую связь с пролактином.

Молекулярная мимикрия - хорошо зарекомендовавший себя механизм, участвующий в развитии АИТ. Это относится к сходству между чужеродными антигенами и собственными антигенами, приводящему к иммунному ответу как против чужеродного антигена, так и против собственного антигена. В контексте АИТ молекулярная мимикрия предполагает, что иммунная система, активированная инфекцией или воздействием определенных чужеродных антигенов, может ошибочно распознавать собственные антигены в ЩЖ как чужеродные и вырабатывать иммунный ответ против них. Этот иммунный ответ может привести к хроническому воспалению, повреждению тканей и развитию АИТ [32].

Гипотеза молекулярной мимикрии при аутоиммунном тиреоидите подтверждается несколькими доказательствами:

Чужеродные антигены, такие как те, которые получены из патогенов или факторов окружающей среды, могут обладать участками или последовательностями, которые очень напоминают собственные антигены, присутствующие в щитовидной железе. Например, некоторые вирусные или бактериальные белки могут иметь сходство по последовательности с белками, экспрессируемыми в щитовидной железе. Это структурное сходство может привести к активации аутореактивных Т-клеток или выработке аутоантител, которые нацелены как на чужеродный антиген, так и на собственный антиген в щитовидной железе [31].

При столкновении с чужеродным антигеном иммунная система вырабатывает иммунный ответ для устранения вторгшегося патогена. Однако, если чужеродный антиген имеет сходство с собственными антигенами в ЩЖ, иммунный ответ может также быть нацелен на собственные антигены. Этот перекрестно-реактивный иммунный ответ может привести к разрушению ткани щитовидной железы и последующему развитию АИТ [32].

АИТ характеризуется наличием различных аутоантител, включая антитела к пероксидазе ЩЖ (ТПО) и антитела к тироглобулину, которые направлены против собственных антигенов в ЩЖ. Эти аутоантитела играют значительную роль в патогенезе заболевания. Молекулярная мимикрия предполагает, что выработка этих аутоантител может быть вызвана предшествующим воздействием чужеродных антигенов, которые имеют сходство с собственными антигенами, экспрессируемыми в ЩЖ [16].

Некоторые инфекции связывают с повышенным риском развития АИТ. Например, вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна-Барр и вирус гепатита С, были вовлечены в патогенез АИТ. Эти вирусы могут обладать антигенами, имитирующими собственные антигены ЩЖ, что приводит к иммунному ответу как против вирусных антигенов, так и против её антигенов [21].

Гипотеза молекулярной мимикрии дает объяснение возникновению и сохранению аутоиммунного тиреоидита. Однако важно отметить, что сама по себе молекулярная мимикрия может не в полной мере объяснять сложный патогенез заболевания [28]. Другие факторы, такие как генетическая предрасположенность, нарушение регуляции иммунной толерантности и триггеры окружающей среды, вероятно, взаимодействуют с молекулярной мимикрией, способствуя развитию АИТ.

Необходимы дальнейшие исследования для выяснения специфических чужеродных антигенов, участвующих в молекулярной мимикрии, механизмов, лежащих в основе перекрестной реактивности иммунного ответа, и взаимодействия между молекулярной мимикрией и другими факторами в патогенезе АИТ. Понимание этих аспектов будет способствовать разработке целенаправленных терапевтических подходов, направленных на модулирование иммунного ответа и профилактику или лечение АИТ.

### **1.3 Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита.**

Первоначально у пациентов могут наблюдаться симптомы гипертиреоза, поскольку первоначальное разрушение клеток ЩЖ может привести к повышенному выбросу гормонов ЩЖ в кровоток. В конечном итоге, когда реакция антител вызывает достаточное разрушение тироцитов, у пациентов проявляются симптомы гипотиреоза. Эти симптомы коварны, изменчивы и могут повлиять практически на любую систему органов в организме [6].

Весь спектр клинических проявлений АИТ можно разделить на локальные и системные проявления. К локальным относятся дисфонии и дисфагии в результате наличия зоба [21].

К наиболее часто встречающимся системным проявлениям относят: сонливость днем и плохой сон ночью, зябкость, сухость кожи и ее гиперкератоз в области локтей, коленей и стоп, отеки, нарастание веса и быстрая утомляемость, а также выпадение волос, снижение памяти,

ленность, депрессия, разнообразные интеллектуально-мнестические расстройства вплоть до слабоумия и фобий [2].

У женщин в связи с гиперпролактинемией происходит нарушение менструального цикла, они как правило предъявляют жалобы на болезненные, обильные менструации, либо аменорею. У таких пациентов появляется мастодиния, фиброаденоматоз молочных желез [2].

Диагностические критерии АИТ включают:

- характерную клиническую картину заболевания
- наличие АТ-ТГ, в особенности АТ-ТПО в анализе крови
- манифестный или субклинический гипотиреоз
- ультразвуковое исследование ЩЖ с признаками диффузного снижения эхогенности ткани ЩЖ, уменьшения объема ЩЖ с гипоехогенностью и гетерогенностью).

Основная терапия АИТ – медикаментозная коррекция гипотиреоза, как правило, является симптоматической, но не устраняет само заболевание. Тиреоидные гормоны (левотироксин) пациенты с АИТ должны принимать ежедневно, в течение всей жизни [23].

Однако, в исследованиях за последние несколько лет было показано, что АТ-ТГ и АТ-ТПО не единственные антитела, направленные против клеток ЩЖ. У пациентов с АИТ также могут быть обнаружены другие анти тиреоидные иммуноглобулины: блокирующие или стимулирующие антитела к рецептору ТТГ (TSHRAb), антитела к тироксину, трийодтиронину, мегалину (трансмембранный белок, относящийся к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности), пендрину (анионотранспортный белок SLC26, переносящий ионы йода в коллоид) или против йодид-натриевых переносчиков (анионотранспортный белок SLC5A катализирует активный транспорт ионов йода из крови в ЩЖ). Антитела к пендрину обнаруживаются у 97% пациентов с тиреоидитом Хашимото, и в будущем это может быть использовано при диагностике заболевания [21].

## **2.1. Взаимосвязь аутоиммунного тиреоидита и женской репродуктивности.**

В настоящее время распространенность бесплодия у женщин с аутоиммунным тиреоидитом остается на высоком уровне 10-17 % и имеет тенденцию к росту. Поэтому, скрининг на заболевания щитовидной железы необходим всем женщинам с бесплодием [18].

Между гормонами ЩЖ и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой существует ряд взаимодействий, в частности описывается взаимодействие гормонов ФСГ и ТЗ, которое оказывает прямое стимулирующее действие на функции клеток гранулезы, образование рецепторов ЛГ, ХГЧ и подавление апоптоза [1]. Рядом авторов отмечается, что рецепторы ЩЖ (ТЗ-г и TSH-г) присутствуют на развивающейся и зрелой яйцеклетке [17].

На сегодняшний день, роль субклинического гипотиреоза в бесплодии становится все более обсуждаемой в современном мире. Так, было показано, что распространенность АТ-ТПО составляет 8-14% у женщин репродуктивного возраста, в то время как частота субклинического гипотиреоза в той же популяции составляет приблизительно 4-8% [18].

У женщин с субклиническим гипотиреозом наблюдаются неблагоприятные акушерские исходы как при самопроизвольной беременности, так и при беременности, достигнутой с использованием вспомогательных репродуктивных технологий, такие как отслойка плаценты, потеря беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек и неонатальная смерть [18].

Вопрос применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с АИТ остается широко обсуждаемым. Имеются данные, что лечение LТ4 может улучшить исходы беременности у женщин, проходящих ВРТ, особенно если уровень ТТГ в сыворотке крови составляет 2,5 мМЕ/л при АИТ или >4,0 мМЕ/л в целом [18].

По данным литературы, у 16% беременных с носительством АТ к ЩЖ и нормальным уровнем тиротропного гормона в I триместре в последующем отмечалось повышение ТТГ более 4 мЕд/л, а у 33— 50% развивался послеродовой тиреоидит [19]. Подавление иммунитета, которое происходит во время беременности, связано со сдвигом в сторону преобладания Th2-иммунитета и изменением цитокиновых профилей. Кроме того, прогестерон, после его высвобождения плацентой, играет важную роль в качестве модулятора иммунной системы. Показано, что примерно у 20% пациенток с послеродовым тиреоидитом в последующие годы развивается классический АИТ [22]. Новой обсуждаемой теорией развития АИТ и других аутоиммунных заболеваний, является теория микрохимеризма — присутствие в тканях и/или кровеносной системе организма небольшого количества генетически отличных клеток, способных к длительному персистенции [20]. Присутствие микрохимерных клеток в организме женщины является распространенным явлением и следствием нормально протекающей беременности [19]. Эффекты микрохимерных клеток могут варьироваться с течением времени у одной и той же женщины, в зависимости от иммуногенетических взаимосвязей между поколениями и количества беременностей [20].

Микрохимеризм получил признание за свою роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний. В контексте АИТ исследования выявили повышенную распространенность фетального микрохимеризма в ЩЖ пораженных лиц по сравнению со здоровыми контрольными группами. Фетальный микрохимеризм относится к персистенции эмбриональных клеток в организме матери после беременности. Эта интригующая ассоциация побудила к исследованию потенциальных механизмов, посредством которых микрохимеризм вносит свой вклад в патогенез АИТ [25].

Микрохимеризм может не только способствовать возникновению аутоиммунного тиреоидита, но и влиять на его прогрессирование и тяжесть.

Исследования показывают, что сохранение эмбрионального микрохимеризма в ЩЖ может поддерживать аутоиммунный ответ, увековечивая воспаление и повреждение тканей. Точные механизмы, лежащие в основе этого длительного иммунного ответа, и его влияние на прогрессирование заболевания все еще изучаются [26].

## **2.2. Мужское бесплодие и его причины.**

Мужское бесплодие затрагивает значительный процент пар во всем мире. Понимание разнообразия причин и факторов, связанных с мужским бесплодием, имеет решающее значение для точного диагноза, прогноза и возможных вариантов лечения. Основная доля причин приходится на эндокринологические, урологические и генетические нарушения, также 30% случаев составляют идиопатическое бесплодие [5].

### **2.2.1. Генетические нарушения.**

Генетические аномалии, связанные с мужским бесплодием, составляют около 15% мужской популяции [33]. Понимание разнообразия генетических аномалий, связанных с мужским бесплодием, имеет решающее значение для точного диагноза, прогноза и возможных вариантов лечения. Несколько исследований показало высокий процент хромосомных аномалий, таких как синдром Клайнфельтера (47, XXY), микроделеции Y-хромосомы и аутомные структурные перестройки [34]. Эти аномалии могут привести к нарушению сперматогенеза, что приводит к снижению выработки сперматозоидов или полному отсутствию сперматозоидов [33].

Генетические мутации также широко изучались при мужском бесплодии. Определенные генные мутации, включая CFTR, SYCP3, TEX11 и NR5A1, были идентифицированы как причинные факторы нарушения сперматогенеза. Мутации в генах, участвующих в производстве, созревании, подвижности и оплодотворении сперматозоидов, пролили свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе мужского бесплодия [33].



Генетические полиморфизмы привлекли внимание в последние годы из-за их потенциального влияния на мужскую фертильность. Полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты, участвующие в стероидогенезе (например, CYP17A1) и гормональные рецепторы (например, FSHR и AR), связаны с изменением репродуктивной функции. Эти полиморфизмы могут влиять на уровень гормонов, развитие яичек и качество спермы, способствуя мужскому бесплодию [33].

### **2.2.2. Варикоцеле и его роль в мужском бесплодии.**

Варикоцеле — это распространенное заболевание, характеризующееся аномальным расширением вен мошонки. Это было признано серьезной причиной мужского бесплодия, влияющего на качество и функцию спермы. В целом, варикоцеле встречается примерно у 15-20% всего мужского населения, но более распространено, от 30% до 40%, среди бесплодных мужчин [14].

Бесплодие, вызванное варикоцеле, связано с несколькими патофизиологическими механизмами. Наиболее широко распространенная теория предполагает, что варикоцеле приводит к тестикулярной гипоксии и окислительному стрессу [36]. Рефлюкс крови по расширенным венам повышает температуру мошонки и нарушает микроциркуляцию в яичках, что приводит к снижению снабжения кислородом и накоплению активных форм кислорода (АФК). Это, в свою очередь, повреждает ткани яичка, нарушает сперматогенез и изменяет параметры сперматозоидов, включая подвижность, морфологию и целостность ДНК [35]. Эндокринные нарушения также связаны с бесплодием, связанным с варикоцеле.

Варикоцеле может нарушать гормональный баланс, влияя особенно на уровни тестостерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) [36]. Измененная гормональная среда негативно влияет на сперматогенез и качество спермы. Иммунологические факторы также могут способствовать бесплодию, связанному с варикоцеле.

Исследования показали, что варикоцеле может вызывать воспалительную реакцию, приводящую к высвобождению провоспалительных цитокинов и активации иммунных клеток. Эти иммунные реакции могут вызывать повреждение яичек, нарушать выработку сперматозоидов и влиять на функцию сперматозоидов [15].

Кроме того, генетические факторы были исследованы в контексте бесплодия, связанного с варикоцеле. Несколько генов, участвующих в ангиогенезе, метаболизме коллагена и окислительном стрессе, вовлечены в развитие и прогрессирование варикоцеле. Генетические вариации в этих генах могут влиять на предрасположенность к варикоцеле и его влияние на фертильность [33,34].

### **2.2.3. Аутоиммунный тиреоидит и мужское бесплодие.**

АИТ Хасимото, является распространенным аутоиммунным заболеванием, поражающим ЩЖ. Хотя его влияние на женскую фертильность хорошо известно, его связь с мужским бесплодием получает все большее признание в последние годы. Понимание показателей распространенности, патофизиологии и влияния АИТ на выработку спермы имеет решающее значение для точного диагноза, надлежащего лечения и потенциального лечения бесплодия [10].

Показатели распространенности АИТ у мужчин с бесплодием в разных исследованиях варьируются от 5% до 15% [14,4]. Эти показатели значительно выше по сравнению с мужской популяцией в целом, что подчеркивает важность учета АИТ при оценке мужского бесплодия.

Патофизиология АИТ при мужском бесплодии включает как прямые, так и косвенные механизмы. Наличие аутоантител к ЩЖ, таких как антитела к тиреопероксидазе (ТПО) и антитела к тиреоглобулину (ТГ), было связано с нарушением параметров спермы и снижением качества спермы [36,37]. АИТ может привести к изменениям морфологии, подвижности и целостности

ДНК сперматозоидов, которые имеют решающее значение для успешного оплодотворения [37].

Гипотироз, характеризующийся снижением уровня гормонов щитовидной железы, может привести к нарушению функции яичек и снижению продукции сперматозоидов. Дисбаланс гормонов ЩЖ влияет на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, нарушая нормальную регуляцию репродуктивных гормонов, включая фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и тестостерон [38]. Эти гормональные нарушения также способствуют нарушению сперматогенеза и снижению качества спермы.

Влияние АИТ на выработку спермы выходит за рамки гормонального дисбаланса. Хроническое воспаление, связанное с АИТ, может влиять на микроокружение яичка, приводя к его повреждению и дисфункции. Медиаторы воспаления, такие как цитокины и хемокины, могут нарушать сперматогенез, нарушать развитие зародышевых клеток и индуцировать апоптоз, в конечном итоге влияя на продукцию сперматозоидов [10].

Кроме того, у лиц с АИТ наблюдалось присутствие иммунных клеток и иммунных реакций в ткани яичка. Эти иммунные клетки, в том числе лимфоциты и макрофаги, могут вызывать местное воспаление и окислительный стресс, еще больше повреждая ткань яичка и ухудшая выработку и качество спермы [10,36].

### **2.3. Роль антиспермальных аутоантител в аутоиммунном бесплодии.**

В последние годы становится широко распространено иммунологическое бесплодие. Антиспермальные антитела (АсАТ) вырабатываются к антигенам сперматозоидов на головке, акросоме и жгутике, они могут быть IgG, IgM или IgA в сыворотке крови и IgA или IgG в эякуляте. АсАТ могут обладать агглютинирующей, иммобилизирующей и цитотоксической активностью в зависимости от их точной специфичности. Они препятствуют движению сперматозоидов в цервикальной жидкости,

слиянию сперматозоидов с ооцитом и имплантации зародыша. АсАТ встречаются у мужчин в 30% случаев, а у женщин – в 15% [10].

В клинической практике для выявления бесплодия проводится тестирование на АсАТ, для женщин это выполняется при помощи теста на иммобилизацию спермы (SIT), для этого используется сыворотка крови [9]. У бесплодных мужчин Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить исследование на АсАТ к антигенным структурам сперматозоидов во время выполнения спермограммы [13]. Из-за сложности данного исследования тестирование на АсАТ у мужчин выполняется редко, в связи с чем обсуждалась возможность тестирования на иммобилизацию спермы в сыворотках крови у мужчин. Однако, оценка антител, иммобилизующих сперму, в сыворотках мужчин не выявила их клинической значимости [9]. Кроме того, распространенным и эффективным тестом для диагностики иммунологического бесплодия является иммуноферментный анализ (ELISA), который позволяет определять IgA и IgG в сыворотке крови и на поверхности сперматозоидов, и многие исследователи предпочитают использовать этот метод для диагностики, несмотря на рекомендации ВОЗ [11].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями появляются аутоантитела, которые снижают репродуктивность, в частности, при тиреоидите Хасимото. В литературе описывается, что АсАТ встречаются у мужчин с системными аутоиммунными заболеваниями гораздо чаще, чем у мужчин без аутоиммунных заболеваний [13]. В связи с этим, можно рассматривать системные аутоиммунные заболевания как один из факторов появления АсАТ у пациентов с бесплодием [12].

Иммунное отторжение мужской спермы в женских половых путях можно объяснить нарушением естественной толерантности, что приводит к местному и/или системному иммунному ответу [15]. Некоторые клинические исследования показали, что активный иммунный механизм способен индуцировать повышенный уровень АсАТ [16].

Проводить диагностику на антиспермальные антитела бесплодным супружеским парам важно, так как это будет влиять на стратегию лечения бесплодия. Согласно литературным данным, частота оплодотворения при ЭКО значительно снижалась, когда сперматозоиды имели большое количество иммунных комплексов на головке или жгутике [10].

Для женщин важно оценить титр ингибирующих сперму антител. У пациенток с высоким титром, беременность может быть достигнута только с помощью ЭКО. Для мужчин с аномальной способностью к оплодотворению на фоне антиспермальных антител, необходимо использовать интрацитоплазматическую инъекцию спермы [15].

## **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

### **2.1. Методы исследования**

Методы исследования включали изучение катамнеза пациентов на основании амбулаторных историй болезни, проводился общий осмотр пациентов: 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 биохимический анализ крови, результаты ЭКГ, ультрасонографии (УЗИ) ЩЖ и контрастированных МРТ гипофиза. У всех пациентов 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 266 женщин, обратившихся к эндокринологу по поводу АИТ,

с наличием беременности, аборт, замершей беременности и выкидышей в анамнезе.

Критериями включения являлись:

- наличие гипотиреоза на фоне подтвержденного лабораторно аутоиммунного тиреоидита;
- отсутствие беременности в анамнезе;
- наличие одной и более беременностей в анамнезе;
- наличие абортов, замершей беременности, выкидышей и родов в анамнезе;

Критериями исключения являлись:

- отсутствие гипотиреоза и антитиреоидных аутоантител в сыворотке крови.

В процессе исследования женщины были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 112 женщин с отсутствием беременности в анамнезе, во вторую группу вошли 154 женщины, которые имели хотя бы 1 беременность в анамнезе. В процессе исследования женщины из второй группы были разделены на 3 подгруппы: в первую вошли 94 женщины с наличием абортов в анамнезе, во вторую 20 женщин – с наличием выкидышей в анамнезе, в третью 18 женщин – с замершей беременностью в анамнезе, в четвертую группу, с которой производилось сравнение, вошли 44 женщины, которые в анамнезе имели только роды (аборт, выкидыши и замершая беременность отсутствовали).

Было проведено сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование, в которое было включено 15 семейных пар, обратившихся к эндокринологу в медицинский центр семейной медицины «БалтМед Гавань» по поводу бесплодия, которое диагностировалось на основании отсутствия наступления беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без применения средств контрацепции.

Критериями включения являлись:

- бесплодие в анамнезе

- репродуктивный возраст по ВОЗ для женщин (15-45 лет);
- репродуктивный возраст по ВОЗ для мужчин (18-49 лет);
- отсутствие генетических заболеваний, которые могли привести к бесплодию;

- отсутствие экстрагенитальной патологии у женщин в анамнезе;
- отсутствие экстрагенитальной патологии у мужчин в анамнезе;

Критериями исключения являлись:

- отсутствие бесплодия в анамнезе
- возраст у женщин более 45 лет
- возраст у мужчин более 49 лет
- наличие генетических заболеваний, экстрагенитальной патологии, которая явилась причиной бесплодия.

В процессе исследования было сформировано 2 группы пациентов. В первую группу вошли 15 женщин с диагнозом бесплодие, контрольную группу составили 10 здоровых женщин, не страдающих бесплодием. Во вторую группу вошли 15 мужчин с диагнозом бесплодие, контрольную группу составили 10 здоровых мужчин, не страдающих бесплодием.

## **2.2. Методы статистического анализа**

Анализ полученных данных проводился с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26 и программного пакета Microsoft Excel.

При оценке количественных признаков в основных группах и подгруппах проводилось определение нормальности распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50), эксцесса, асимметрии и анализа гистограммы.

При нормальном распределении количественные данные описывались с помощью среднего арифметического (M), среднеквадратичного отклонения (SD) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В

случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы, значений нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При описании категориальных данных указывались абсолютные значения и процентные доли.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого соответствует нормальному, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента при равенстве дисперсий, с помощью t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча при неравных дисперсиях.

Сравнение двух групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (если минимальное предполагаемое число менее 10) и критерия хи-квадрат Пирсона (если минимальное предполагаемое число больше или равно 10).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера при значениях ожидаемого явления менее 5 в более чем 20% ячеек и критерия хи-квадрат Пирсона при предполагаемом числе наблюдений более 5 в более чем 20% ячеек.

Корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между двумя количественными показателями, распределение которых отличалось от нормального, выполнялся с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Теснота связи определялась по шкале Чеддока (таблица.1)

Таблица 1.

### Шкала Чеддока

<b>Абсолютное значение коэффициента корреляции</b>	<b>Теснота (сила) корреляционной связи</b>
<b>Менее 0,3</b>	<b>Слабая</b>



<b>0,3-0,5</b>	<b>Умеренная</b>
<b>0,5-0,7</b>	<b>Заметная</b>
<b>0,7-0,9</b>	<b>Высокая</b>
<b>Более 0,9</b>	<b>Весьма высокая</b>

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной линейной регрессии.

Критический уровень статистической значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Визуализация данных осуществлялась с помощью программной платформы статистического анализа IBM SPSS Statistics 26.

### **Глава 3. Результаты собственных исследований.**

#### **3.1. Исследование бесплодия в семейных парах.**

В одномоментное (поперечное) исследование включены 50 человек: 15 семейных пар, страдающих АИТ и обратившихся к эндокринологу по поводу бесплодия, составили основную группу, 10 здоровых мужчин и 10 здоровых женщин, не страдающих бесплодием, которые вошли в контрольную группу.

Средний возраст мужчин в основной группе составил  $35 \pm 7,5$  [95% ДИ 31-39] лет, женщин -  $33 \pm 6$  [95% ДИ 30-36] лет. Средний возраст мужчин из контрольной группы составил  $35 \pm 7$  [95% ДИ 30-40] лет, женщин –  $35 \pm 8$  [95% ДИ 29-40]. Мужчины основной и контрольной группы сопоставимы по возрасту ( $p=0,938$ ), равно как женщины основной и контрольной группы ( $p=0,623$ ) (см. рис. 1). Student's t-test

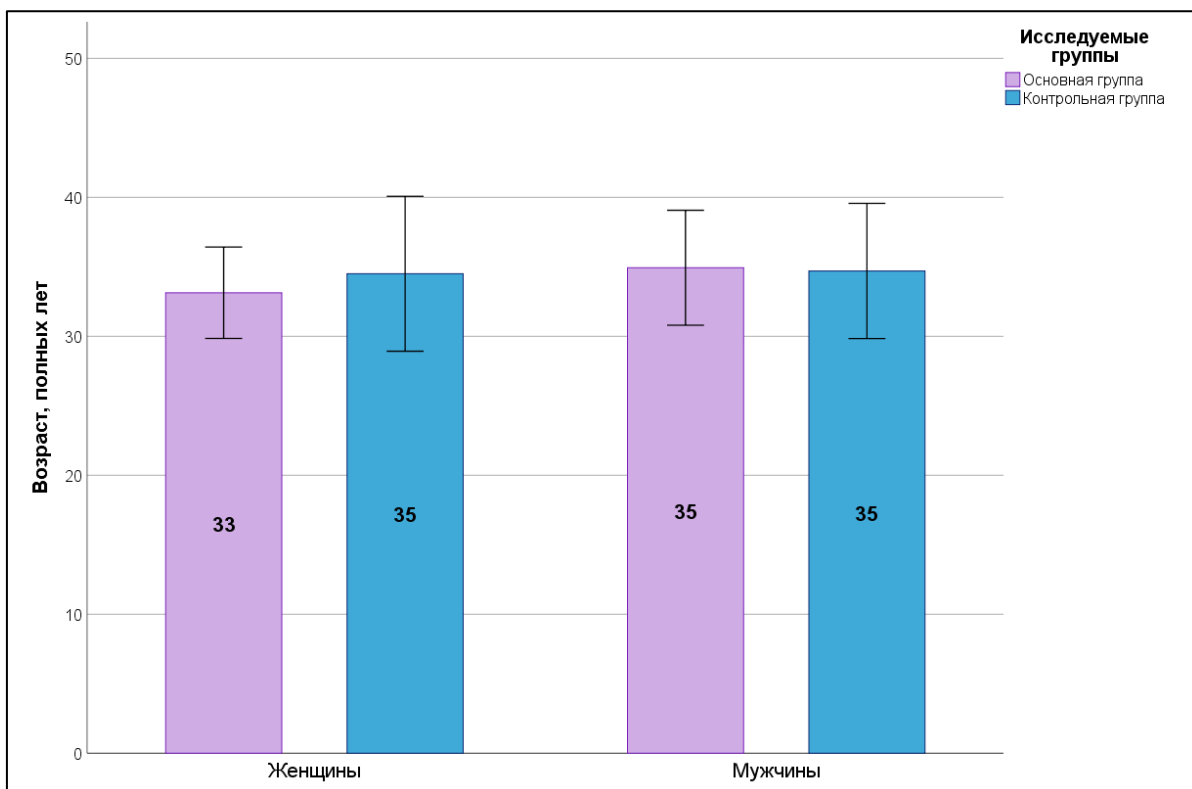


Рисунок 1. Анализ возраста в основной и контрольной группах с учётом пола.

При анализе уровня ТТГ у женщин основной и контрольной группы была идентифицирована пациентка с клиническим тиреотоксикозом, которая не включена в дальнейший статистический анализ.

Уровни тиреотропного гормона, свободного Т4 и свободного Т3, проанализированные в основной и контрольной группах у мужчин и женщин, приведены в таблице 2 и на рисунках 2-4.

Таблица 2.

**Уровни ТТГ, свободного Т4 и свободного Т3 у мужчин и женщин основной и контрольной групп**

	Мужчины с АИТ	Здоровые мужчины	p-value	Женщины с АИТ	Здоровые женщины	p-value
<b>ТТГ, мЕд/л Me</b>	<b>1,6 (1,17-2,3)</b>	<b>1,19 (0,94-2,5)</b>	<b>0,643</b>	<b>1,2 (0,97-1,54)</b>	<b>0,33 (0,24-0,4)</b>	<b>&lt;0,001*</b>

(Q1-Q3)						
<b>T4 св., пмоль/л Me (Q1-Q3)</b>	<b>13,1 (11,1-16,02)</b>	<b>17,12 (13,4-20,67)</b>	<b>0,131</b>	<b>13,51 (12,24-15,63)</b>	<b>19,43 (17,87-20,8)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>T3 св., пмоль/л Me (Q1-Q3)</b>	<b>5,36 (4,1-5,64)</b>	<b>3,94 (3,2-5,1)</b>	<b>0,232</b>	<b>4,4 (4,11-4,78)</b>	<b>6,54 (5,56-7,5)</b>	<b>&lt;0,001*</b>

\* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

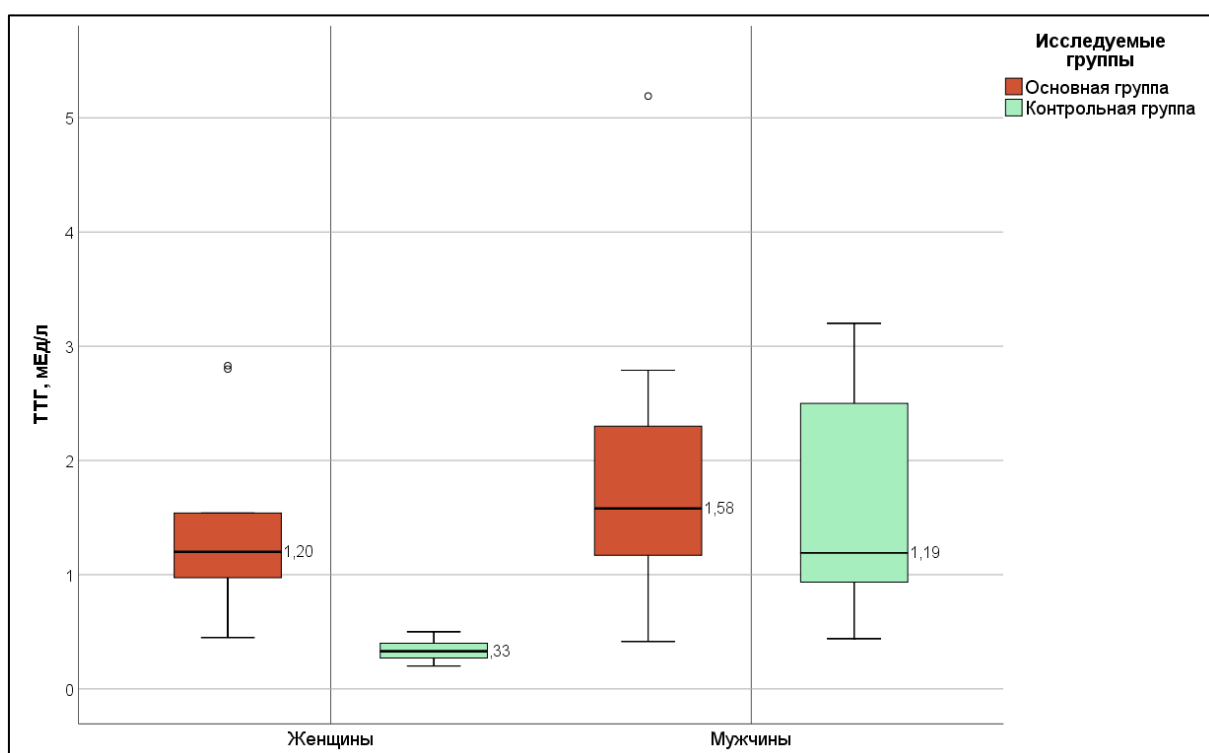


Рисунок 2. Уровень ТТГ у мужчин и женщин основной и контрольной групп

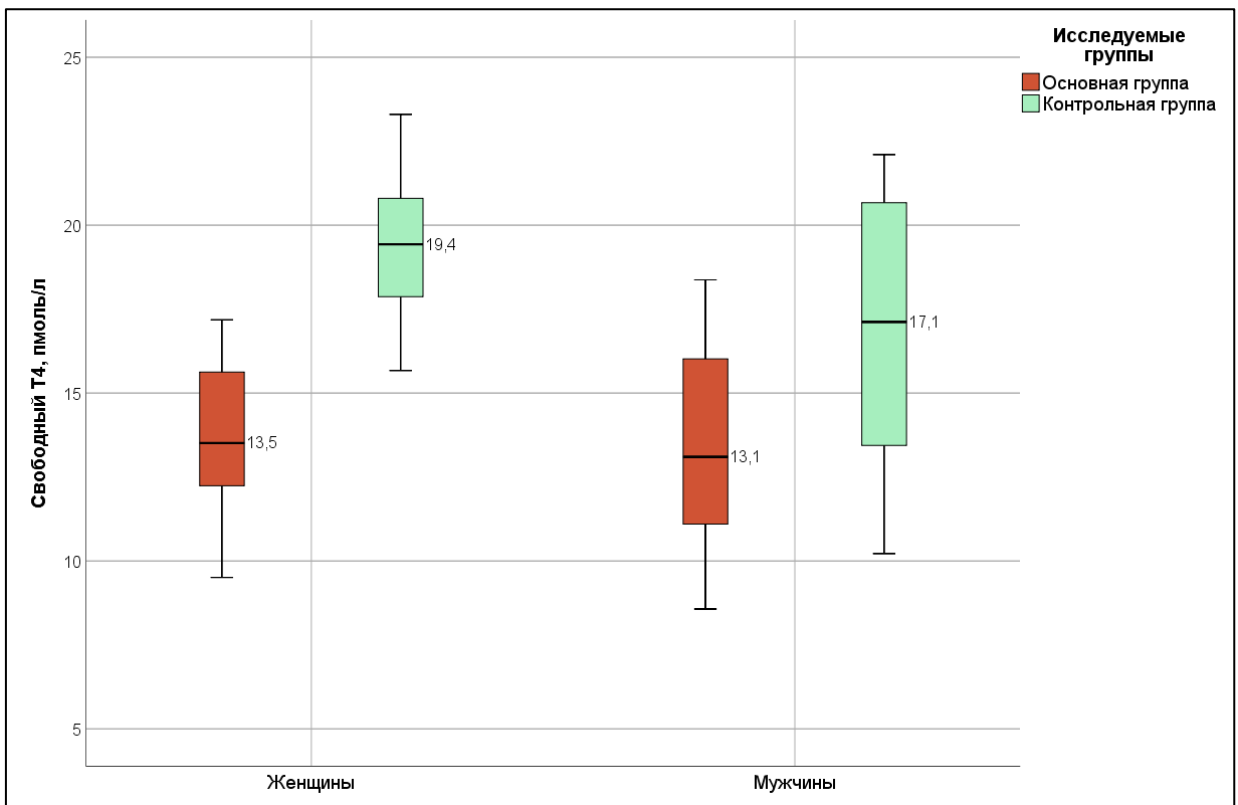


Рисунок 3. Уровень свободного Т4 у мужчин и женщин основной и контрольной групп.

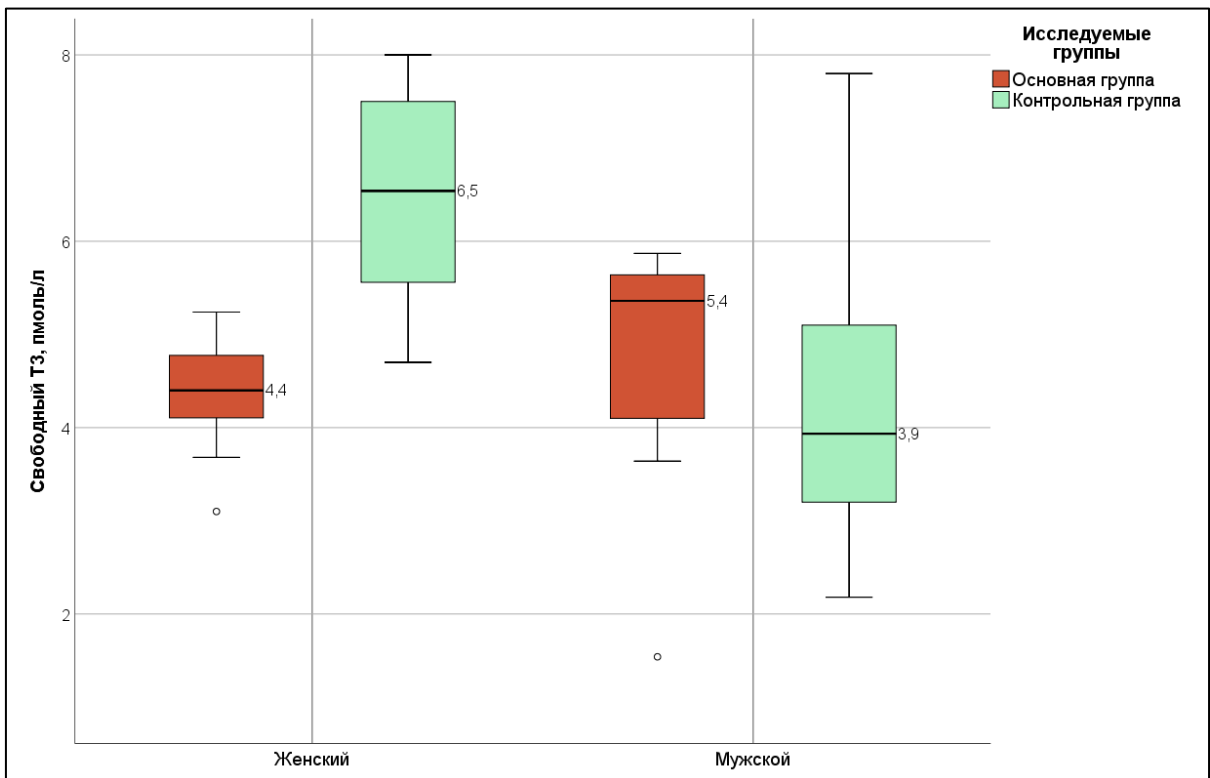


Рисунок 4. Уровень свободного Т3 у мужчин и женщин в исследуемых группах.

При исследовании уровня антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину у женщин из контрольной группы антитела не выявлены; из 14 женщин основной группы антитела к ТПО выявлены у 2 пациенток (14,3%), медиана составила 3 (3-3) МЕ/мл, антитела к тиреоглобулину также выявлены у 2 (14,3%) пациенток, медиана составила 10 (6,5-15) МЕ/мл, у одной (7,14%) пациентки выявлены и антитела к ТПО, и антитела к ТГ. Различия по уровню антител к ТПО и ТГ в основной и контрольной группах у женщин являлись статистически значимыми ( $p=0,017$  и  $p=0,036$ , соответственно).

При анализе уровня антител в исследуемых группах у мужчин медиана уровня антител к ТПО в основной группе составила 3 (1,5-4) МЕ/мл, медиана уровня антител к ТГ составила 3 (1,5-3) МЕ/мл, у 2 пациентов (13,3%) выявлены и антитела к ТПО, и антитела к ТГ. В контрольной группе антитела не выявлены ни у одного пациента. Различия по уровню антител к ТПО обладали статистической значимостью ( $p=0,042$ ), в то же время статистической значимости между количеством антител к тиреоглобулину у мужчин с АИТ и здоровых мужчин не выявлено ( $p=0,133$ ).

Анализ концентрации пролактина, тестостерона и кортизола представлен в таблице 3.

Таблица 3.

**Анализ концентрации пролактина, тестостерона и кортизола крови у мужчин и женщин в исследуемых группах**

	Мужчины с АИТ	Здоровые мужчины	p-value	Женщины с АИТ	Здоровые женщины	p-value
Пролактин, мкМЕ/мл Me (Q1-Q3)	176 (169,5- 201,5)	181,5 (175-188)	1	370 (288,5-447)	260 (195-297,5)	0,267
Кортизол, нмоль/л	252	-	-	263 (192-323)	336 (258-359)	0,486

<b>Me (Q1-Q3)</b>						
<b>Тестостерон , пг/мл Me (Q1-Q3)</b>	<b>14,6 (12,3-18,8)</b>	<b>14,3 (12,5-17)</b>	<b>0,923</b>	<b>1,1 (0,8-1,6)</b>	<b>0,3 (0,2-0,9)</b>	<b>0,113</b>

Антиспермальные антитела класса IgA были оценены у 1 (7,4%) женщины основной группы в количестве 21,9% и у 1 женщины (10%) контрольной группы в количестве 0,4%. Антиспермальные антитела класса IgG были оценены у 1 (7,4%) пациентки основной группы в количестве 18,3% и у 1 (10%) пациентки контрольной группы в количестве 10%. При сравнении уровня антиспермальных антител класса IgA и IgG статистически значимых различий в основной и контрольной группах женщин не выявлено ( $p=0,333$ ).

Медианы антиспермальных антител класса IgA и IgG у мужчин основной группы составили 10 (5-13) % и 3 (0-10) %, соответственно; среди мужчин контрольной группы у 1 пациента (10%) обнаружены антиспермальные IgA в количестве 3%, у другого пациента обнаружены антиспермальные IgG в количестве 6,5%. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по уровню антиспермальных IgA и IgG не выявлено ( $p=0,145$  и  $p=0,147$ , соответственно).

Анализ данных спермограмм мужчин с АИТ и здоровых мужчин представлен в таблице 4.

Таблица 4.

**Анализ данных сперматограмм мужчин с АИТ и здоровых мужчин**

	<b>Мужчины с АИТ</b>	<b>Здоровые мужчины</b>	<b>p-value</b>
<b>Объём, мл Me (Q1-Q3)</b>	<b>3,6 (2,7-4,6)</b>	<b>4,4 (3,4-5)</b>	<b>0,285</b>

<b>Концентрация, млн, Ме (Q1-Q3)</b>	<b>38,5 (8-76)</b>	<b>513 (397,3-612)</b>	<b>0,003*</b>
<b>Количество, млн Ме (Q1-Q3)</b>	<b>98,4 (40-174,8)</b>	<b>118,5 (110-130)</b>	<b>0,605</b>
<b>Прогр.-подвижн., %, Ме (Q1-Q3)</b>	<b>50 (19-56)</b>	<b>67 (55-72)</b>	<b>0,030*</b>
<b>Поступат. движ., %, Ме (Q1-Q3)</b>	<b>17 (13-31)</b>	<b>18 (15-25)</b>	<b>1</b>
<b>Движение на месте, % Ме (Q1-Q3)</b>	<b>9 (5-15)</b>	<b>4,5 (4-6)</b>	<b>0,028*</b>
<b>Неподвижные, % Ме (Q1-Q3)</b>	<b>38 (28-56)</b>	<b>18 (17-23)</b>	<b>0,004*</b>
<b>Общая подвижность, % Ме (Q1-Q3)</b>	<b>62 (44-70)</b>	<b>72,5 (68-78)</b>	<b>0,064</b>
<b>Мёртвые, %,  Ме (Q1-Q3)</b>	<b>36 (10-42)</b>	<b>-</b>	
<b>Норма, Ме (Q1-Q3)</b>	<b>5,5 (1-10)</b>	<b>4,5 (4-7)</b>	<b>0,931</b>
<b>Индекс тератозооспермии</b>	<b>1,43 (0,72-29,72)</b>	<b>-</b>	
<b>Патология головок, Ме (Q1-Q3)</b>	<b>46 (43-79)</b>	<b>41 (30-56)</b>	<b>0,374</b>
<b>Патология шейки Ме (Q1-Q3)</b>	<b>9 (4-11,5)</b>	<b>5 (5-7)</b>	<b>0,583</b>
<b>Патология хвоста Ме (Q1-Q3)</b>	<b>5,5 (2-14)</b>	<b>5 (4-8)</b>	<b>0,768</b>

\* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

В ходе корреляционного анализа у мужчин выявлены следующие статистически значимые корреляционные связи:

- прямая корреляционная связь высокой тесноты между уровнем антиспермальных антител класса IgA и АТ к ТГ ( $r_s = 0,756$ ,  $p = 0,030$ );
- прямая корреляционная связь высокой тесноты между уровнем антиспермальных антител класса IgA и АТ к ТПО ( $r_s = 0,868$ ,  $p = 0,002$ );
- прямая корреляционная связь заметной тесноты между уровнем антиспермальных антител класса IgG и долей неподвижных сперматозоидов ( $r_s = 0,677$ ,  $p = 0,011$ );
- обратная корреляционная связь умеренной тесноты между свободным Т3 и концентрацией сперматозоидов ( $r_s = -0,470$ ,  $p = 0,024$ );
- обратная корреляционная связь умеренной тесноты между свободным Т3 и количеством сперматозоидов ( $r_s = -0,462$ ,  $p = 0,035$ );
- обратная корреляционная связь умеренной тесноты между свободным Т4 и количеством неподвижных сперматозоидов ( $r_s = -0,491$ ,  $p = 0,020$ ).

В ходе корреляционного анализа в подгруппе женщин статистически значимых связей не выявлено.

Нами была оценена зависимость доли неподвижных сперматозоидов от уровня свободного Т4. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$Y_{\text{неподв.}} = 73,09 - 2,75 * X_{\text{FT4}} \quad (1)$$

Где  $Y_{\text{неподв.}}$  = доля неподвижных сперматозоидов, %,  $X_{\text{FT4}}$  = уровень свободного Т4, пмоль/л. При увеличении уровня свободного Т4 на 1 пмоль/л следует ожидать уменьшения доли неподвижных сперматозоидов на 2,75%.

Корреляционная связь между долей неподвижных сперматозоидов и уровнем свободного Т4 обратная, умеренной тесноты по шкале Чеддока, статистически значимая ( $r_{xy} = -0,492$ ,  $p = 0,010$ ) (см. рисунок 4). Включенные в



модель факторы определяли 24,3% дисперсии доли неподвижных сперматозоидов.

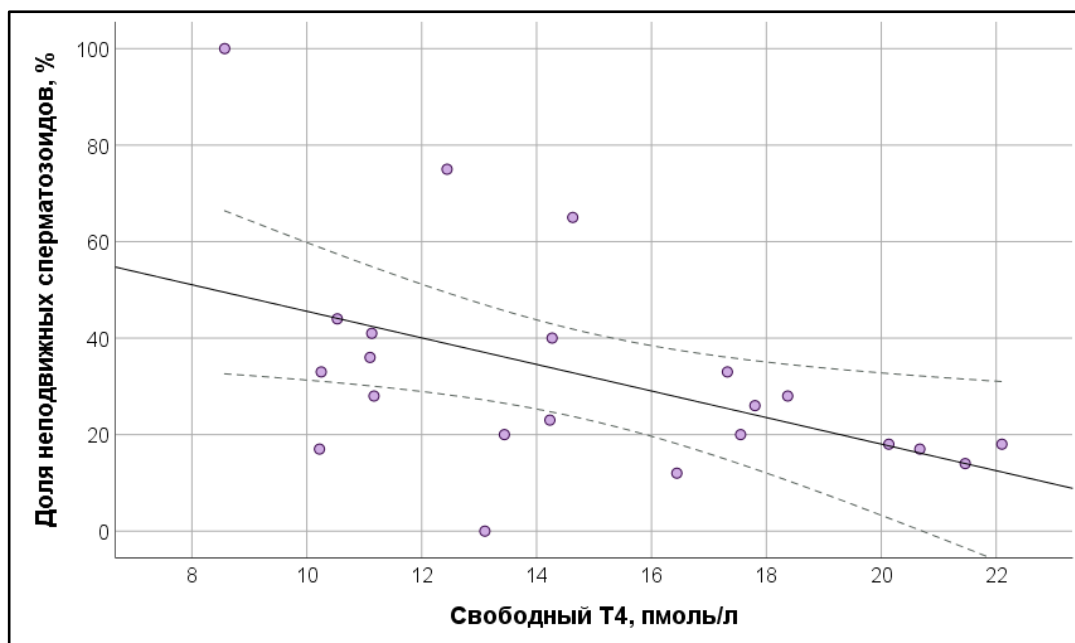


Рисунок 5. Зависимость доли неподвижных сперматозоидов от уровня свободного Т4.



Рисунок 6. Сперматозоид с патологией головки (собственное наблюдение).

Остальные переменные, вошедшие в корреляционный анализ, не продемонстрировали статистически значимых взаимосвязей в ходе регрессионного анализа.

### **3.2. Исследование напряженности антитиреоидного аутоиммунитета в зависимости от репродуктивности женщин.**

В одномоментное (поперечное исследование) вошли 266 пациенток, из них у 112 (42,1%) в анамнезе не было беременностей, а у 154 (57,9%) была в анамнезе как минимум 1 беременность.

Медиана возраста испытуемых составила 33 (27-41) года.

Возраст женщин без беременностей в анамнезе варьирует от 15 до 86 лет, медиана составила 26,5 (21,5-31) лет. Возраст женщин как минимум с одной беременностью в анамнезе варьировал от 21 до 55 лет, медиана составила 39 (33-44) лет.

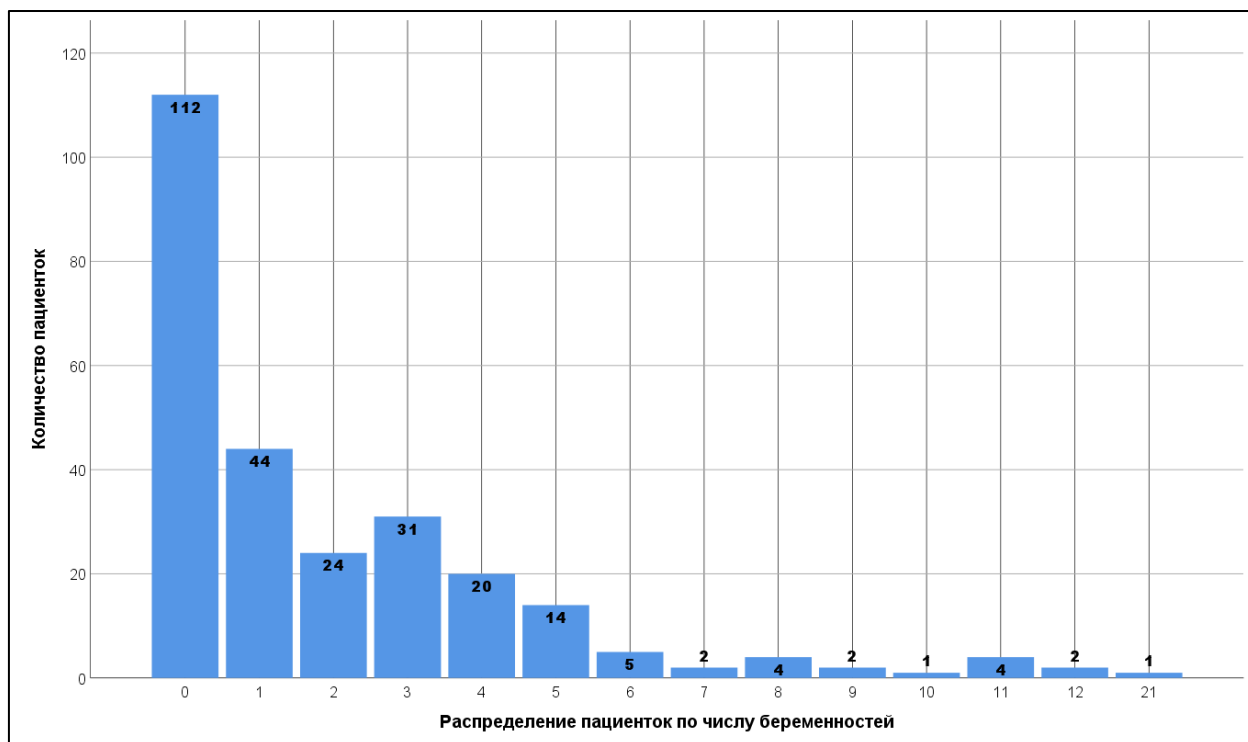


Рисунок 7. Распределение пациенток по числу беременностей.

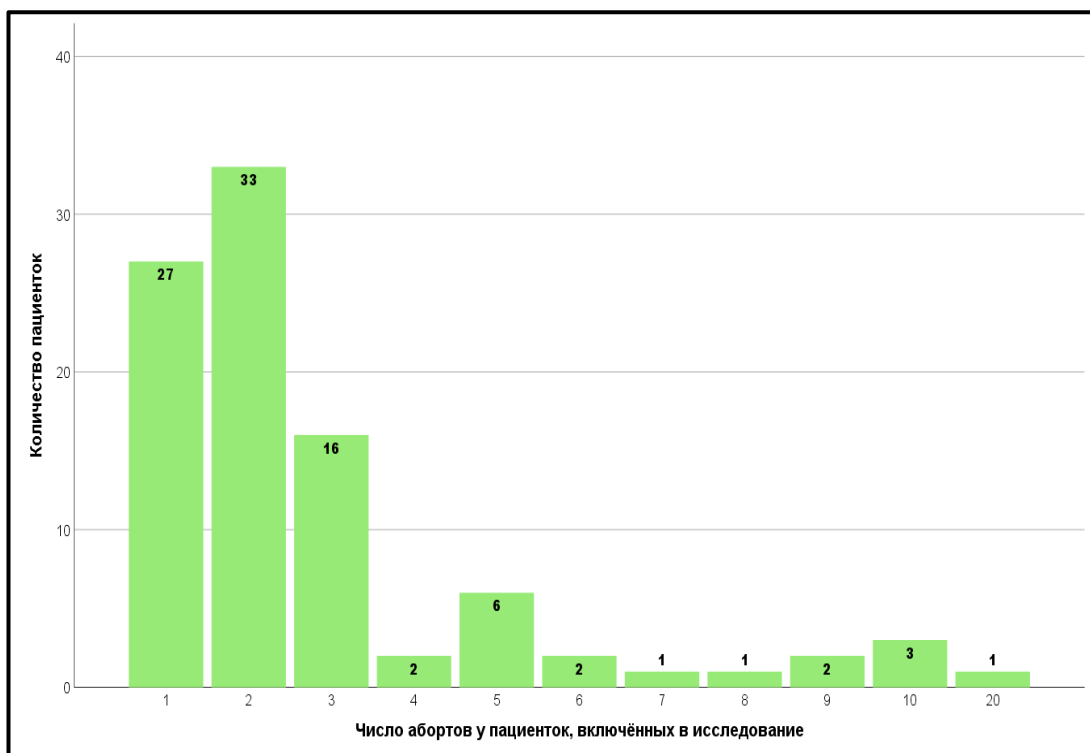


Рисунок 8. Число аборт у пациенток, включённых в исследование.

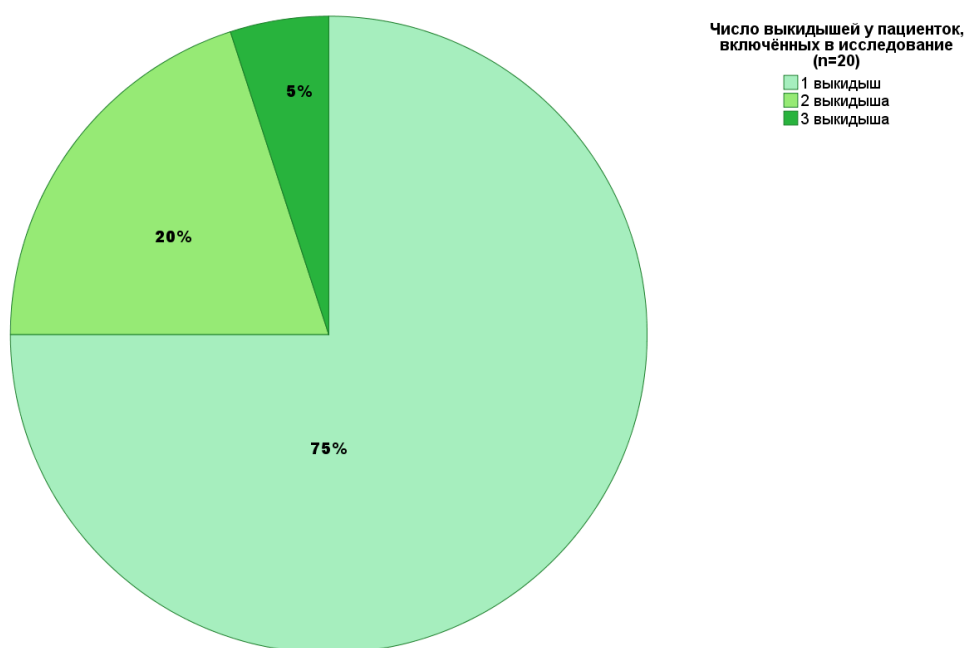


Рисунок 9. Число выкидышей у пациенток, включённых в исследование.

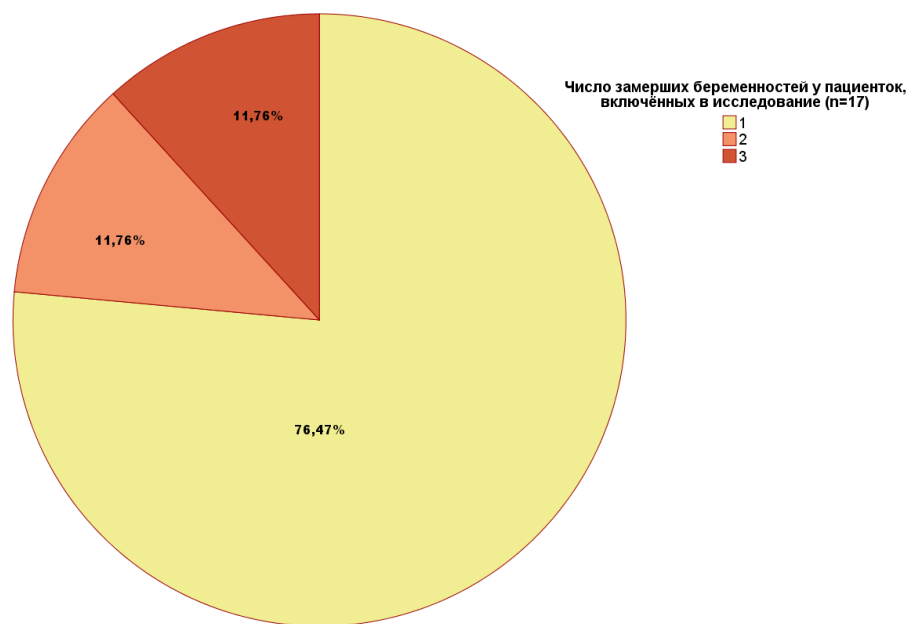


Рисунок 10. Число замерших беременностей у пациенток, включённых в исследование.

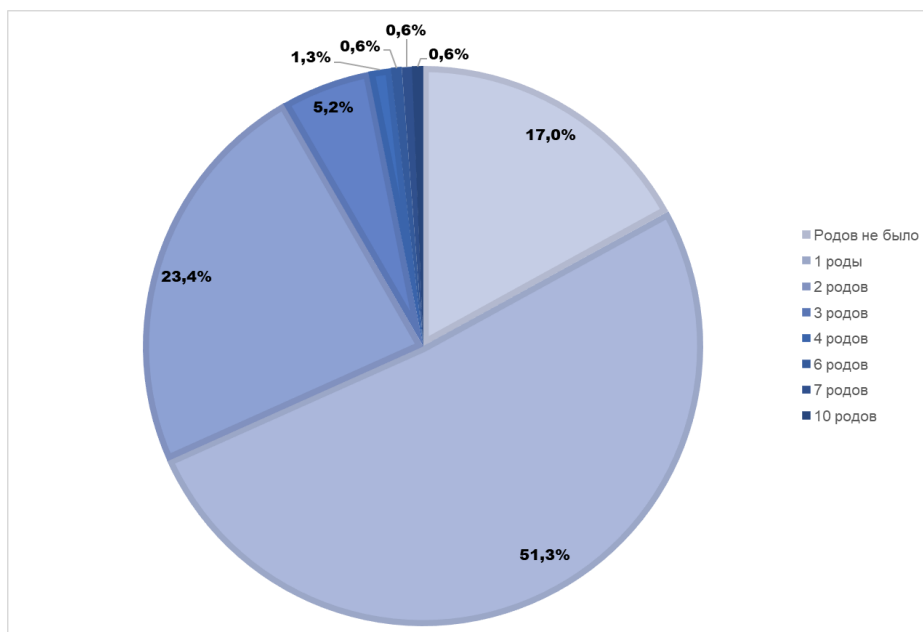


Рисунок 11. Число родов у пациенток с беременностью в анамнезе.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп с наличием и отсутствием беременностей в анамнезе представлена в таблице 5.

Таблица 5.

**Оценка лабораторных показателей в подгруппах  
с наличием и отсутствием беременностей в анамнезе**

Лабораторные параметры	Наличие беременностей в анамнезе		Отсутствие беременностей в анамнезе		P-value
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ТТГ, мМЕ/л	1,51	1,04-2,42	1,39	0,89-2,5	0,546
Свободный Т4, пмоль/л	12,5	1-14,5	13,34	7,75-16,13	0,363
Свободный Т3, пмоль/л	4,2	2,8-5	4,12	3,11-4,76	0,421
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	10	1,53- 20,67	12,5	7,9-35,06	0,295
Антитела к ТПО, МЕ/мл	8,48	1,51- 23,35	8,78	4-30	0,921
Пролактин, мкМЕ/мл	300	199,75- 456	352,53	269,13- 591	0,028*

\* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Статистически значимые различия в группах у пациенток с наличием и отсутствием беременностей в анамнезе обнаружены только по уровню пролактина, который оказался выше в подгруппе женщин без беременностей в анамнезе.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп с наличием и отсутствием аборт в анамнезе представлена в таблице 6.

Таблица 6.

**Оценка лабораторных показателей в подгруппах  
с наличием и отсутствием абортов в анамнезе**

Лабораторные параметры	Наличие аборт в анамнезе		Отсутствие аборт в анамнезе		P-value
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ТТГ, мМЕ/л	1,70	1,23-2,61	1,71	1,16-2,65	0,610
Свободный Т4, пмоль/л	12,6	10,8-14,9	12,46	10,79-15,14	0,869
Свободный Т3, пмоль/л	4,14	3,07-4,56	4,2	2,96-4,65	0,702
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	10	1,3-17,9	10,81	1,37-33,84	0,420
Антитела к ТПО, МЕ/мл	10	3-34,2	7,84	1,41-46	0,575
Пролактин, мкМЕ/мл	274,2	191-372,1	276,5	193,9-468,85	0,549

Статистически значимых различий уровня лабораторных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием абортов в анамнезе не выявлено.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп с наличием и отсутствием выкидышей в анамнезе представлена в таблице 7.

Таблица 7.

**Оценка лабораторных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием выкидышей в анамнезе**

Лабораторные параметры	Наличие выкидышей в анамнезе		Отсутствие выкидышей в анамнезе		P-value

	<b>Me</b>	<b>Q1-Q3</b>	<b>Me</b>	<b>Q1-Q3</b>	
<b>ТТГ, мМЕ/л</b>	<b>1,42</b>	<b>0,88-1,98</b>	<b>1,74</b>	<b>1,22-2,65</b>	<b>0,267</b>
<b>Свободный Т4, пмоль/л</b>	<b>11,59</b>	<b>8,6-13</b>	<b>12,7</b>	<b>11-15,21</b>	<b>0,058</b>
<b>Свободный Т3, пмоль/л</b>	<b>4,16</b>	<b>2,9-4,61</b>	<b>4,18</b>	<b>3,07-4,6</b>	<b>0,854</b>
<b>Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл</b>	<b>10</b>	<b>2,25-13,5</b>	<b>10</b>	<b>1,24-29,2</b>	<b>0,519</b>
<b>Антитела к ТПО, МЕ/мл</b>	<b>10,83</b>	<b>0,5-15,28</b>	<b>9,27</b>	<b>2,5-40,7</b>	<b>0,444</b>
<b>Пролактин, мкМЕ/мл</b>	<b>252,55</b>	<b>181-352,55</b>	<b>284</b>	<b>191-428,4</b>	<b>0,654</b>

Статистически значимых различий уровня лабораторных показателей в подгруппах пациенток с наличием и отсутствием выкидышей в анамнезе не выявлено.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей групп с наличием и отсутствием замерших беременностей в анамнезе представлена в таблице 8.

Таблица 8.

**Оценка лабораторных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием замерших беременностей в анамнезе**

<b>Лабораторные параметры</b>	<b>Наличие замерших беременностей в анамнезе</b>	<b>Отсутствие замерших беременностей в анамнезе</b>	<b>P-value</b>

	<b>Me</b>	<b>Q1-Q3</b>	<b>Me</b>	<b>Q1-Q3</b>	
<b>ТТГ, мМЕ/л</b>	<b>2,09</b>	<b>1,73-2,86</b>	<b>1,62</b>	<b>1,19-2,55</b>	<b>0,108</b>
<b>Свободный Т4, пмоль/л</b>	<b>6,3</b>	<b>0,96-15,2</b>	<b>12,6</b>	<b>11,08- 14,95</b>	<b>0,782</b>
<b>Свободный Т3, пмоль/л</b>	<b>3,49</b>	<b>2,8-4,32</b>	<b>4,2</b>	<b>3,07-4,61</b>	<b>0,564</b>
<b>Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл</b>	<b>12,5</b>	<b>0,9-137</b>	<b>10</b>	<b>1,63-20</b>	<b>0,435</b>
<b>Антитела к ТПО, МЕ/мл</b>	<b>9,89</b>	<b>3,45- 23,22</b>	<b>9,27</b>	<b>1,77-39,7</b>	<b>0,680</b>
<b>Пролактин, мкМЕ/мл</b>	<b>323,7</b>	<b>185,3- 372,1</b>	<b>267</b>	<b>192,5- 412,7</b>	<b>0,049*</b>

\* - различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При оценке лабораторных показателей в подгруппах с наличием и отсутствием замерших беременностей в анамнезе выявлены статистически значимое повышение пролактина в подгруппе пациенток с анамнестическими замершими беременностями. Статистически значимых изменений других лабораторных параметров не выявлено.

В ходе корреляционного анализа количества беременностей, родов, аборт, выкидышей, замерших беременностей с лабораторными показателями статистически значимых изменений не выявлено (таблица 9).

Таблица 9.



**Оценка корреляционной связи показателей антитироидного  
аутоиммунитета и функции щитовидной железы с показателями  
репродуктивности женщин**

Показатель	К о э ф ф и ц и е н т к о р р е л я ц и и r				
	Беременность	Аборты	Выкидыши	Замершая беременность	Роды
АТ ТГ	0,03	0,01	-0,09	0,07	0,07
АТ ТПО	0,19	0,20	-0,08	-0,03	0,12
ПРЛ	-0,11	-0,15	-0,05	0,02	-0,01
ТТГ	-0,03	-0,03	0,00	0,00	-0,01
св. Т3	-0,03	0,01	-0,03	-0,04	-0,07
св. Т4	-0,02	-0,01	-0,07	-0,08	0,01

**З а к л ю ч е н и е**

Аутоиммунное бесплодие остается актуальной проблемой на сегодняшний день, одной из важных причин данной проблемы считается аутоиммунный тиреодит, с ним связано множество параллельных патофизиологических механизмов, которые запускаются при данном нарушении. Долгое время наблюдалась тенденция того, что в бесплодном браке вину вину женщины, что объяснимо большей частотой встречаемости АИТ, чем у мужчин (в 15-20 раз по данным источников), но также в последние годы прогрессирует мужское бесплодие, которое проявляется в снижении качества спермограммы. Большая часть нарушений мужской репродуктивной системы также ассоциирована с АИТ. Поэтому, в своем исследовании мы посчитали важным показать необходимость диагностики

обоих партнеров в бесплодном браке, выявить причины нарушения их фертильности и внести вклад в диагностику данного заболевания.

Одной из наиболее частых причин женского бесплодия являются эндокринопатии. При АИТ и гипофункции ЩЖ у женщин фертильного возраста могут возникнуть проблемы с беременностью, а если она наступила, то нарушаются процессы имплантации и вынашивания, также повышается риск развития других осложнений беременности. В ходе исследования было выявлено, что у женщин из бесплодных пар имеются системные нарушения, связанные с наличием гипотироза на фоне АИТ и их возможную связь со способностью забеременеть. Так, у бесплодных женщин достоверно выше были уровни ТТГ, уровни св. Т3, св. Т4 были статистически значимо ниже, также уровни АТ к ТПО и АТ к ТГ у группы женщин с бесплодием были статистически значимо выше.

У их партнеров наблюдалось статистически значимое повышение уровня АТ к ТПО, также у мужчин из группы бесплодия с АИТ статистически значимо отличаются параметры спермограммы, наблюдалась сниженная концентрация сперматозоидов, повышение уровня неподвижных сперматозоидов по сравнению со здоровыми мужчинами из контрольной группы.

Сейчас широкое распространение имеет иммунологическое бесплодие, у мужчин оно проявляется присутствием антиспермальных антител в эякуляте, у женщин они обнаруживаются в сыворотке крови, а также цервикальной слизи. Их появление может быть вызвано множеством причин, но некоторые исследователи отмечают, что появление антиспермальных антител у мужчин и женщин может быть связано с аутоиммунным заболеванием, в частности с АИТ. В ходе нашего исследования была выявлена прямая корреляция между уровнем АТ к ТГ, АТ к ТПО и уровнем антиспермальных антител класса IgA, также прямая корреляционная связь была получена между уровнем антиспермальных антител класса IgG и долей неподвижных сперматозоидов у мужчин с АИТ.

Второе наше исследование было направлено на изучение причин возникновения АИТ, его напряженности в зависимости от репродуктивности женщин. Было выявлено, что группа женщин без беременностей в анамнезе имеет статистически значимое повышение пролактина, как и группа женщин с анамнестически замершими беременностями, что говорит о значимой роли гиперпролактинемии при гипотирозе, и может быть использовано в диагностике. При изучении корреляций на выявление напряженности АИТ в зависимости от репродуктивности женщин достоверных результатов нами не было получено.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, ретроспективный характер и выбранный дизайн исследования (cross-sectional) не позволяют в полной мере оценить причинно-следственные связи между исследуемыми показателями, что является предпосылкой к проведению дальнейших проспективных когортных исследований.

Во-вторых, недостаточная мощность исследования, связанная с небольшим размером выборки, оставляет довольно высокую вероятность ошибки первого рода, что требует проведения дальнейших исследований с достаточной мощностью. При формировании базы данных пациентов нами были обнаружены пропуски данных, которые были расценены как неслучайные (missing not at random), однако заполнение пропусков оказалось невозможным ввиду анализа малой выборки и большого объема пропущенных значений, поэтому полноценный статистический анализ данных затруднителен.

### **Выводы**

1) У обоих партнеров в группе бесплодия наблюдается заболевание АИТ, на фоне которого происходит снижение функции ЩЖ, которое проявляется гипотиреозом и приводит к нарушению фертильности обоих партнеров.

2) Возникающая при гипотиреозе гиперпролактинемия вызывает развитие гипогонадотропного гипогонадизма, что проявляется у женщин аменореей, а у мужчин – снижением качества спермограмм.

3) На фоне АИТ у мужчин снижается концентрация сперматозоидов, повышается количество неподвижных сперматозоидов.

4) У бесплодных пар, страдающих АИТ, возможно повышение антиспермальных антител, что отчасти способствует прогрессированию бесплодия.

## Список используемой литературы

1. Poppe, K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers / K. Poppe. // Eur J Endocrinol. — 2021. — Т.184 - № 4. — С. 123-135 – Режим доступа: doi.org/10.1530/EJE-20-1284.
2. 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.
3. 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.
4. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis [Электронный ресурс] // StatPearls Publishing.2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/> (дата обращения 02.05.2023)
5. Рожко В.А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита [Электронный ресурс] // Проблемы здоровья и экологии. 2019. Т.60 №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-autoimmunnogo-tireoidita> (дата обращения 04.04.2023)
6. Köhling, H. L., Plummer, S. F., Marchesi, J. R., Davidge, K. S., & Ludgate, M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases //Clinical immunology. – 2017. – Т. 183. – С. 63-74.
7. Ferrari S. M. et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism //Frontiers in Pharmacology. – 2021. – С. 3123. – Режим доступа: doi.org/10.3389/fphar.2021.750380

8. C. Shibahara, H., Chen, Y., Honda, H., Wakimoto, Y., Fukui, A., & Hasegawa, A. Sex difference in anti-sperm antibodies // *Reproductive medicine and biology*. – 2022. – Т.21. - №1 – e12477 – Режим доступа: [doi.org/10.1002/rmb2.12477](https://doi.org/10.1002/rmb2.12477)
10. Chereshev VA, Pichugova SV, Beikin YB, Cheresheva MV, Iukhta AI, Stroeve YI, Churilov LP. Pathogenesis of Autoimmune Male Infertility: Juxtacrine, Paracrine, and Endocrine Dysregulation // *Pathophysiology*. - 2021 – Т. 28 - №4 – С. 471-488 – Режим доступа: [doi.org/10.3390/pathophysiology28040030](https://doi.org/10.3390/pathophysiology28040030).
11. Westerman R. Biomarkers for demographic research: sperm counts and other male infertility biomarkers // *Biodemography and Social Biology*. – 2020. – Т. 65. – №. 1. – С. 73-87.
12. Shibahara H. Detection of anti-sperm antibody (ASA) in women // *Gamete Immunology*. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2022. – С. 13-33.
13. Shibahara H. Production of Anti-sperm Antibody (ASA) in Men // *Gamete Immunology*. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2022. – С. 127-142.
14. Официальный сайт ВОЗ [Электронный ресурс] — Режим доступа: [www.who.int/](http://www.who.int/) (дата обращения 21.05.2023)
15. Marconi M., Weidner W. Site and risk factors of antisperm antibodies production in the male population // *Immune infertility: Impact of immune reactions on human fertility*. – 2017. – С. 133-147.
17. AS V. et al. Role of antisperm antibodies in infertility, pregnancy, and potential for contraceptive and antifertility vaccine designs: Research progress and pioneering vision // *Vaccines*. – 2019. – Т. 7. – №. 3. – С. 116.
17. Wasilewski T. et al. Biochemistry of infertility // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Т. 508. – С. 185-190.

18. Cai Y. Y. et al. Serum and follicular fluid thyroid hormone levels and assisted reproductive technology outcomes // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2019. – Т. 17. – С. 1-8.
19. Safarian G. K. et al. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature // *Gynecological Endocrinology*. – 2019. – Т. 35. – №. Sup1. – С. 56-59
20. Платонова Н. М. и др. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах // *Problemy Reproduktsii*. – 2020. – Т. 26. – №. 1. – С.29-38.
21. Fjeldstad H. E. S., Johnsen G. M., Staff A. C. Fetal microchimerism and implications for maternal health // *Obstetric Medicine*. – 2020. – Т. 13. – №. 3. – С. 112-119.
22. Waliszewska-Prosół M., Ejma M. Hashimoto Encephalopathy—Still More Questions than Answers // *Cells*. – 2022. – Т. 11. – №. 18. – С. 2873.
23. Magon N., Kumar P. Hormones in pregnancy // *Nigerian Medical Journal*. – 2012. – Т. 53. – №. 4. – С. 179.
24. Ragusa F. et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2019. – Т. 33. – №. 6. – С. 101367.
25. Somers E. C. Pregnancy and autoimmune diseases // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2020. – Т. 64. – С. 3-10.
26. Shrivastava S. et al. Microchimerism: A new concept // *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. – 2019. – Т. 23. – №. 2. – С. 311.
27. 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. — С. 156-165. — Режим доступа: [doi.org/10.1155/2015/979167](https://doi.org/10.1155/2015/979167)
28. Impact of thyroid disease on testicular function / [S. La Vignera, R. Vita, R.A. Condorelli et al.] // *Endocrine*. — 2017. — № 3. — Т.58.— С.397-407. — Режим доступа: [doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8](https://doi.org/10.1007/s12020-017-1303-8)

29. Паскарь С. С., Боярский К. Ю. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы) // *Problemy Reproduktsii*. – 2017. – Т. 23. – №. 5.
30. Francavilla F. et al. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. – 2007. – Т. 12. – №. 8. – С. 2890-2911.
31. Restrepo B., Cardona-Maya W. Antisperm antibodies and fertility association // *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. – 2013. – Т. 37. – №. 9. – С. 571-578.
32. Rojas M. et al. Molecular mimicry and autoimmunity // *Journal of autoimmunity*. – 2018. – Т. 95. – С. 100-123.
33. 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](https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3) 15.
34. Garrido N. Personalized Medicine in Infertile Men / N. Garrido, I. Hervás // *the Urologic clinics of North America*. — 2020. — № 47. — Т.2. — С.245-255. — Режим доступа: [doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.12.011)
35. 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](https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.98) 34.
36. 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 - Т.2. — С.186-193. — Режим доступа: [doi.org/10.4103/1008-682X.170441](https://doi.org/10.4103/1008-682X.170441)
37. Lotti F. Sexual dysfunction and male infertility / F. Lotti, M. Maggi // *Nature Reviews Urology*. — 2018. — № 15. - Т5. — С.287-307. — Режим доступа: [doi.org/10.1038/nrurol.2018.20](https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.20)
38. 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 – Т.1. — С.94-98. — Режим доступа: [doi.org/10.1111/andr.12436](https://doi.org/10.1111/andr.12436)



### АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ ХАСИМОТО И АУТОИММУННОЕ БЕСПЛОДИЕ

*Варава И. С., студ.*

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

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург*

**Введение.** У 35% пар бесплодие связано с женским, а у 30% — с мужским фактором). Прежде под иммунологическим бесплодием (ИБ) понимали гипериммунное состояние в связи с антиспермальными аутоантителами (АсАТ). Бесплодие способен вызывать и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото, который приводит к гипотирозу, а тот — к аутоиммунный гипопитуитаризму, гиперпролактинемии (ГПРЛ) и гипогонадотропному гипогонадизму (ГГГ). АИТ — массовая аутоиммунная болезнь, породившая более широкий термин — «аутоиммунное бесплодие».

**Цель.** Изучить патогенез аутоиммунного бесплодия при АИТ.

**Материалы и методы.** Подвергнуты анализу репродуктивный катамнез 8248 женщин и 266 мужчин с АИТ и уровни их ТТГ, св.Т3, св.Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО, пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), тестостерона (ТС) и результаты МРТ гипофиза. Среди фертильных женщин явной корреляции антитиреоидного аутоиммунитета (АА) с числом беременностей не получено. У 571 (6,9%) фертильной женщины было бесплодие с ГПРЛ (39,8%) и патологией гипофиза на МРТ (у 44% — пролактинома, у 36,8% — гипопитуитаризм, норма — лишь у 16,2%). У отдельных женщин выявлялись разные нормальные титры АсАТ. Среди мужчин 27,8% предъявляли жалобы на сексуальные дисфункции, у 10,9% было бесплодие. У 33 бесплодных мужчин изучены спермограммы, 70,6% которых были патологическими вплоть до азооспермии в 2 случаях. Различные уровни АсАТ имели 27,3% мужчин. Патологические спермограммы сопровождалось высоким уровнем антитиреоидных аутоантител, ГПРЛ и низким ТС. У 88 мужчин с ГПРЛ МРТ гипофиза в 39,7% случаев выявила пролактиному, в 50% — гипопитуитаризм. В результате лечения 52 супружеских пар, страдавших АИТ и гипотирозом, левотироксином и агонистами дофамина (достинекс, каберго-

лин, циклодинон) у 22 женщин (42,3%) произошло зачатие, причем даже у исцеленного от азооспермии мужчины.

**Заключение.** АА у лиц с АИТ отрицательно воздействует на фертильность обоих полов. Профилактика бесплодия должна, очевидно, начинаться уже у подростков путем раннего распознавания массовой патологии — АИТ. Все бесплодные лица фертильного возраста с АИТ нуждаются в постоянной комплексной терапии адекватными дозами левотироксина и агонистов дофамина в целях вполне реального восстановления репродуктивной функции.

*Поддержано грантом РФ № 22-15-00113.*



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
www.spbu.ru

# СЕРТИФИКАТ

УЧАСТНИКА КОНФЕРЕНЦИИ

НАСТОЯЩИМ УДОСТОВЕРЯЕТСЯ, ЧТО

**Варава И. С.**

принял(а) участие в конференции  
«XXV МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ  
МЕДИЦИНА - ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»

**С ДОКЛАДОМ: «АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ ХАСИМОТО И  
АУТОИММУННОЕ БЕСПЛОДИЕ»**

**Д.О. САЛЫЧИН**

Ответственный секретарь  
Оргкомитета конференции

22 апреля 2023  
Санкт-Петербург

