

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН

Т.В. Каширова¹, И.Е. Корнеева¹, С.Г. Перминова¹, В.В. Фадеев²

¹ Отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции ФГУ “НЦ АГ и П Росмедтехнологий” (рук. — проф., д.м.н. Т.А. Назаренко)

² Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (зав. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Graves Disease and Reproduction in Women

T. Kashirova, I. Kornejeva, S. Perminova, V. Fadeev

¹ Reproduction Unit of Federal Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russia

² Department of Endocrinology, Moscow Medical Academy

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются самой частой эндокринной патологией. У женщин они встречаются в 10–17 раз чаще, чем у мужчин [1]. В последние годы вопросы взаимосвязи функции ЩЖ и репродуктивной системы вызывают большой интерес. Однако большинство исследований в этой области посвящено проблеме гипотиреоза как причине нарушения фертильности, тогда как состояние репродуктивной системы женщин при гипертиреозе остается малоизученным [26]. Самой частой причиной тиреотоксикоза у молодых женщин репродуктивного возраста является диффузный токсический зоб — болезнь Грейвса (БГ). Распространенность этого заболевания в популяции составляет 0,1%, у женщин репродуктивного возраста не менее 0,5% [6].

Гормональные изменения в репродуктивной системе женщин при тиреотоксикозе

Публикации, отражающие функциональную взаимосвязь гормонов ЩЖ и репродуктивной системы, представлены в литературе достаточно широко. Гормоны ЩЖ влияют на белоксинтезирующую функцию печени посредством активации ферментативных систем [3, 14, 17], стимулируют выработку в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [3, 4, 14, 32]. При тиреотоксикозе происходит восьмикратное повышение концентрации ГСПГ в плазме крови [3, 27]. За счет этого уровень общего эстрадиола плазмы крови при тиреотоксикозе увеличен в 2–3 раза по сравнению со здоровыми женщинами в течение обеих фаз менструального цикла

[16, 27]. Уровень свободной фракции эстрадиола не изучался, но предположительно отмечается его некоторое снижение как результат увеличения ГСПГ [27].

Также имеются изменения метаболизма циркулирующих андрогенов. Продукция тестостерона и андростендиона значительно увеличена у женщин с гипертиреозом по сравнению со здоровыми женщинами [16]. Уровень конверсии андростендиона в эстрон, тестостерона в эстрадиол также значительно увеличен [16, 25]. При тиреотоксикозе у женщин возрастает вклад тестостерона и андростендиона в продукцию эстрогенов [32].

При повышении гормонсвязывающей способности плазмы снижается скорость метаболического клиренса (СМК) гормонов (время выведения гормона из организма), в первую очередь тестостерона, которая составляет при этом 50% от нормальной. СМК эстрадиола также снижена, хотя в меньшей степени, чем тестостерона, так как 58% эстрадиола связываются альбумином и только 42% — ГСПГ, а 2% находятся в свободном состоянии. Снижение СМК, в свою очередь, приводит к возрастанию общей концентрации тестостерона в плазме и ускорению превращения его в андростендион [3, 4, 17]. Клинические признаки гиперандрогении при этом, как правило, не наблюдаются в связи с тем, что вышеуказанные гормоны находятся преимущественно в связанном состоянии.

Данные литературы в отношении динамики гонадотропных гормонов при тиреотоксикозе достаточно разноречивы. У женщин с гипертиреозом содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ) как

в фолликулярную, так и в лютеиновую фазы менструального цикла в 2–3 раза выше, чем у эутиреоидных женщин [16, 32]. Спустя несколько недель после начала приема тиреостатиков уровень ЛГ нормализуется [32]. При тиреотоксикозе пик ЛГ у женщин со скудными, но регулярными менструациями может быть слегка снижен, а при аменорее вообще отсутствовать [19]. Существует мнение, что при увеличении содержания тиреоидных гормонов повышается уровень не только ЛГ, но и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [3, 16, 32], и объясняется это повышением чувствительности гонадотрофов к гонадолиберинам [16, 25]. В исследовании G.E. Krassas ответ гонадотропинов на введение гонадолиберина у женщин с тиреотоксикозом был выше по сравнению с контрольной группой женщин с эутиреозом [16]. Существуют и другие точки зрения, касающиеся изменения уровня гонадотропинов при избытке тиреоидных гормонов. Так, по мнению Татарчук Т.Ф., гиперэстрогения по механизму отрицательной обратной связи приводит к снижению концентрации ФСГ. Уровни прогестерона остаются при этом достаточно низкими за счет уменьшения чувствительности тканей яичников к ЛГ в условиях дефицита ФСГ. В ответ на изменение уровня прогестерона увеличивается концентрация ЛГ в плазме крови также по механизму обратной связи [3, 4, 17]. К повышению уровня ЛГ ведет также снижение уровня свободного тестостерона [3, 4].

Известно, что гипоталамический тиреотропин-рилизинг гормон (ТТГ-РГ, тиролиберин) является не только стимулятором высвобождения ТТГ, но и пролактин [4, 5, 14]. Поэтому повышение содержания тиреоидных гормонов, по механизму отрицательной обратной связи угнетая выработку тиролиберина, оказывает некоторое ингибирующее влияние на уровень пролактина [4, 14], хотя этот феномен вряд ли имеет клиническое значение.

Гормональные и биохимические нарушения, а также порой значительное снижение веса и эмоциональные нарушения, сопровождающие БГ, закономерно приводят к изменению характера менструального цикла [16], частота и степень нарушения которого увеличиваются с нарастанием тяжести тиреотоксикоза [5].

Изменение характера менструального цикла при тиреотоксикозе

Менструальные нарушения при тиреотоксикозе были описаны Карлом Базедовым еще в 1840 г. С тех пор многими исследователями было отмечено изменение менструального цикла при тиреотоксикозе, однако до настоящего времени единого мнения о ха-

рактере этих изменений нет. Так, по данным исследования R.C. Benson, M.E. Dailey (1955), из 221 пациентки с тиреотоксикозом у 58% отмечалась олигоменорея или аменорея, а у 5% женщин — полименорея [8]. Эти данные согласуются с результатами других ранних исследований: Goldsmith et al., Tanaka et al. установили, что из 41 женщины с тиреотоксикозом у 8 отмечалась аменорея, у 15 — гипоменорея [13, 30]. Таким образом, было показано, что действие избытка тиреоидных гормонов на менструальную функцию не является строго специфичным [14, 16, 27]. Joshi et al. отметили нарушение менструального цикла у 64,7% женщин с тиреотоксикозом, тогда как в группе эутиреоидных женщин вышеуказанные нарушения отмечались только в 17,2% случаев [15].

Интересен тот факт, что в работах последних лет частота нарушений менструального цикла значительно ниже, чем в более ранних исследованиях. Это связано, вероятно, с тем, что БГ в настоящее время диагностируется гораздо раньше благодаря не только использованию высокочувствительных методов определения гормонов ЩЖ, но и большей осведомленности населения и доступности медицинской помощи [16, 17, 25]. В исследованиях, проведенных G.E. Krassas, из 214 женщин, страдающих БГ, нарушение менструального цикла было выявлено только у 46 (21,5%). Среди них у 24 пациенток отмечалась гипоменорея, у 15 — полименорея, у 5 — олигоменорея, у 2 — гиперменорея. Ни у одной пациентки не было выявлено аменореи. В контрольной группе, состоящей из 214 женщин с эутиреозом, только у 18 (8,4%) отмечены те или иные нарушения менструального цикла, из них у 12 — олигоменорея. Таким образом, менструальные нарушения при тиреотоксикозе отмечены в 2,5 раза чаще, чем в здоровой популяции [16, 17].

Некоторые авторы предполагают, что нарушение менструального цикла может быть связано не только с гормональными изменениями. Так, например, снижение менструальной кровопотери также может быть связано с изменением синтеза факторов свертывания крови, например VIII фактора [16, 25].

Влияние тиреотоксикоза на репродуктивную функцию женщин

Логично было бы предположить, что изменение обмена и продукции ряда гормонов и вызванное им нарушение характера менструального цикла закономерно приводят к нарушению репродуктивной функции женщин. Однако число исследований, посвященных этому вопросу, весьма ограничено и результаты их противоречивы и неоднозначны. Так,

по данным G.E. Krassas (2000), тиреотоксикоз приводит к снижению фертильности, несмотря на наличие овуляторных циклов у женщин, что подтверждалось результатами биопсии эндометрия [16]. В другой работе этого исследователя был определен уровень прогестерона — параметра фертильности в середине лютеиновой фазы цикла у 74 женщин репродуктивного возраста, 37 из которых страдали БГ и столько же женщин с эутиреозом составляли контрольную группу. Пациентки обеих групп имели регулярный менструальный цикл. Повторное определение прогестерона в это же время цикла было произведено через 4 мес от начала тиреостатической терапии, проводившейся пациенткам с тиреотоксикозом. Было обнаружено, что до начала лечения уровень прогестерона был ниже в группе женщин с БГ по сравнению с контрольной группой. Спустя 4 мес от начала терапии тиреостатическими препаратами уровни прогестерона нормализовались и не отличались в обеих группах [17]. Но поскольку в данном исследовании биопсия эндометрия не производилась, окончательных выводов учеными сделано не было. Можно лишь заключить, что у женщин, страдающих БГ, отмечается снижение уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы цикла. Вероятно, это оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию женщины. Выводы в данном случае носят лишь вероятностный характер.

Большинство исследований, посвященных распространенности гипертиреоза у женщин с бесплодием, произведено методом неконтролируемого ретроспективного когортного исследования [25]. В работе K. Porre (2002) оценивалась распространенность выявления подавленного уровня ТТГ ($<0,1$ мЕд/л) у женщин с бесплодием. Из 438 обследованных женщин с бесплодием подавленный уровень ТТГ имел место у 2,3% пациенток. Ни у одной из женщин с подавленным уровнем ТТГ не было выявлено овуляторной дисфункции [25].

В этом исследовании были получены другие интересные результаты о взаимосвязи аутоиммунных заболеваний ЩЖ и эндометриоза. Группу исследования составили 438 женщин с бесплодием. В контрольную группу вошли 100 здоровых женщин репродуктивного возраста. Авторы оценивали, являются ли нарушения функции ЩЖ и аутоиммунные заболевания ЩЖ факторами риска развития бесплодия. В группе с женскими причинами бесплодия частота выявления антител к ЩЖ была значительно выше — 18%, чем в контрольной группе — 8%. Более того, среди пациенток с женскими причинами бесплодия наиболее высокая частота обнаружения антител к ЩЖ отмечена у больных с эндометриозом (29%). Таким

образом, у женщин, страдающих бесплодием, аутоиммунные заболевания ЩЖ встречаются значительно чаще, чем в группе здоровых фертильных женщин, особенно в подгруппе с эндометриозом [25]. Те же выводы были сделаны в исследовании Gerhard (1991), определившем, что у пациенток с бесплодием и аутоиммунными заболеваниями ЩЖ в 44% случаев диагностирован эндометриоз [10]. Тогда как у пациенток с бесплодием и отсутствием аутоиммунных заболеваний ЩЖ эндометриоз диагностирован лишь в 9% случаев. Эти 2 исследования подтверждают концепцию взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и развитием эндометриоза, а также поддерживают теорию аутоиммунной дисфункции в генезе эндометриоза.

В другом исследовании у большой группы женщин, обследованных по поводу бесплодия и не имеющих клинически выраженных заболеваний ЩЖ, было проведено скрининговое исследование для выявления изменения уровня ТТГ. Исследуемых разделили на 3 группы: с эутиреозом, латентным гипотиреозом и латентным гипертиреозом. Шанс наступления беременности оказался выше у женщин с эутиреозом и ниже у женщин как с латентным гипотиреозом, так и с латентным гипертиреозом [3].

По данным большинства исследователей в противоположность значительному влиянию гипотиреоза на репродуктивную функцию, тиреотоксикоз умеренной тяжести реально мало отражается на фертильности [3, 14, 17].

Аутоиммунные заболевания ЩЖ и невынашивание беременности

В ряде работ показано увеличение риска невынашивания беременности у пациенток с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ (БГ и аутоиммунный тиреоидит). Исследование, проведенное J. Abramson, показало, что риск самопроизвольных выкидышей раннего срока значительно, а именно в 2—5 раз, повышен у женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ [7]. В исследовании A. Stagnaro-Green обследовано 522 женщины в 1-м триместре беременности. Частота самопроизвольных выкидышей у пациенток с АТ к ЩЖ была значительно выше — 17%, чем у женщин без АТ к ЩЖ — 8,4% [29]. Эти данные были подтверждены D. Glinoe, который показал, что частота спонтанного прерывания беременности у пациенток с АТ к ЩЖ составила 13,3% по сравнению с 3,3% случаев в контрольной группе без АТ к ЩЖ [12].

В некоторых исследованиях обнаружено, что в группе женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО АТ к ЩЖ обнаруживается чаще — в 54%

случаев по сравнению с 8% — в контрольной группе [9, 11]. АТ к ЩЖ, в первую очередь АТ-ТПО, предложен некоторыми исследователями как ранний маркер неудачной имплантации в программах ЭКО [28].

В исследовании W. Kutteh [18] оценивали частоту выявления повышенных уровней АТ к ЩЖ в группах женщин с привычной потерей беременности (1-я группа) и женщин, которым была проведена программа ЭКО (2-я группа), по сравнению с контролем (3-я группа). Было показано, что антитела наиболее часто обнаруживались у женщин 1-й группы — у 158 пациенток из 700 (22,5%) по сравнению с женщинами, которым была проведена программа ЭКО (19,2%), и женщинами контрольной группы — у 29 пациенток из 200 (14,5%). Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте выявления повышенных уровней АТ к ЩЖ у женщин с привычной потерей беременности. У пациенток, которым было рекомендовано ЭКО, не было обнаружено разницы в частоте выявления АТ к ЩЖ по сравнению с контрольной группой. Суммируя данные вышеперечисленных исследований, можно сделать следующие выводы.

1. Риск самопроизвольного прерывания беременности у женщин с АТ к ЩЖ превышает таковой у женщин без АТ к ЩЖ в 2—4 раза.
2. Наиболее высок этот риск в 1-м триместре беременности.

Существует несколько гипотез по взаимосвязи повышенного уровня АТ к ЩЖ и риска самопроизвольного прерывания беременности [18].

1. Женщины с высоким уровнем АТ к ЩЖ имеют легкую гипопункцию ЩЖ.
2. АТ к ЩЖ рассматривается как вторичный маркер предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не как действительные причины потери беременности [28].
3. АТ к ЩЖ является маркером нарушения функции Т-клеток.
4. Женщины с АТ к ЩЖ беременеют в относительно более старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания беременности [12].

Планирование беременности при болезни Грейвса

До настоящего времени отсутствуют четкие критерии выбора того или иного метода лечения БГ у женщин, планирующих беременность. Можно ли считать, что консервативная терапия в этом случае является методом выбора? Или, учитывая высокую вероятность развития рецидива заболевания и длительность терапии, следует предпочесть радикальные ме-

тоды лечения? В данной ситуации нередко наиболее оптимальным может быть хирургический метод лечения, позволяющий не откладывать беременность и планировать ее в ближайшее время после подбора адекватной дозы заместительной терапии. Здесь встает вопрос об объеме и проведении операции, которая имеет непредсказуемый результат (субтотальная резекция) и несет риск того, что нарушение функции ЩЖ манифестирует именно во время беременности. Тогда как после удаления всей железы (тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция) женщина сразу начинает получать полную заместительную дозу L-T4 и в ближайшие сроки может планировать наступление беременности. Возможно, оптимальным методом лечения является терапия радиоактивным ¹³¹I. Данный вид лечения также относится к радикальным, но неинвазивным методам. После достижения состояния гипотиреоза риск рецидива тиреотоксикоза практически отсутствует в отличие от терапии тиреостатиками. По прошествии 6—12 мес женщина также может планировать беременность, не опасаясь возможных нарушений функции ЩЖ. Особенно важно сделать правильный выбор в случае, когда беременность планирует женщина старшего репродуктивного возраста. Может ли в данной ситуации обсуждаться возможность отложить беременность и провести курс консервативной тиреостатической терапии или лечение радиоактивным йодом? Вопрос о наиболее предпочтительном методе лечения БГ при планировании женщиной беременности является чрезвычайно важным и подлежит дальнейшему изучению.

Болезнь Грейвса и беременность

Одной из значимых проблем является сочетание БГ и беременности. Долгое время это сочетание являлось показанием к оперативному лечению или прерыванию беременности [1]. Согласно современным представлениям, выявление у беременной женщины БГ не является показанием ни для оперативного удаления ЩЖ, ни для прерывания беременности. Однако тиреотоксикоз несет риск серьезных осложнений как для матери, так и для плода.

Осложнения беременности при тиреотоксикозе

В исследовании, проведенном Phoojaroenchanachal, оценивали частоту рождения детей с низкой массой тела у женщин с тиреотоксикозом [23]. Было обнаружено, что риск рождения детей с низкой массой тела повышен при наличии тиреотоксикоза у пациентки в 3-м триместре беременности, поскольку это период наиболее быстрого роста плода. Рожденные дети не отличались по гестационному сроку и имели нор-

мальную функцию ЩЖ [23]. По данным некоторых исследователей, существует ряд других осложнений течения беременности при наличии тиреотоксикоза у женщины, например повышенный риск развития преэклампсии [21], внутриутробная задержка развития плода, пороки развития и даже антенатальная гибель плода [22, 33].

Таким образом, к осложнениям некомпенсированного тиреотоксикоза со стороны матери относят артериальную гипертензию, преэклампсию, преждевременную отслойку плаценты, преждевременные роды, спонтанный аборт, анемию, сердечную недостаточность, тиреотоксический криз. К осложнениям со стороны плода: низкая масса тела плода, фетальный и неонатальный тиреотоксикозы, внутриутробная задержка развития плода, пороки развития и антенатальная гибель плода [21–23, 33].

Коррекция тиреотоксикоза во время беременности и после родов

Состояние некомпенсированного тиреотоксикоза во время беременности требует обязательной коррекции. В настоящее время разработаны эффективные и безопасные методы лечения БГ во время беременности. Использование радиоактивного йода, проникающего через плаценту, противопоказано. В хирургическом лечении в подавляющем большинстве случаев необходимости нет, поскольку тиреотоксикоз весьма эффективно и безопасно удается контролировать малыми дозами тиреостатиков. Даже если пациентке по данным клинической картины показано оперативное лечение, оно переносится на послеродовой период. Единственным показанием к оперативному лечению непосредственно во время беременности — после 20-й нед, является непереносимость тиреостатиков (выраженная лейкопения, тяжелые аллергические реакции и др.). В данном случае сразу же после удаления ЩЖ L-T4 тироксин назначается в полной заместительной дозе для беременности (2,3 мкг на 1 кг массы тела).

Методом выбора лечения БГ во время беременности является использование тиреостатических препаратов. Известно, что все тиреостатики проникают через плаценту и оказывают подавляющее действие на ЩЖ плода. Препарат пропилтиоурацил (ПТУ) менее растворим в жирах и в большей степени связывается с белками плазмы, поэтому он проникает через плаценту, а также в грудное молоко в меньшей степени, чем все остальные препараты данной группы. Именно ПТУ является препаратом выбора при лечении БГ у беременных. Основной принцип лечения тиреотоксикоза у беременных состоит в поддержании уровня свободного тироксина

на верхней границе нормы или несколько выше нормы, используя минимальные дозы препаратов. Нет необходимости постоянно исследовать уровень ТТГ и добиваться его нормализации. ПТУ назначается в суточной дозе 200 мг (по 50 мг 4 раза в сут). Уровень fT4 необходимо контролировать ежемесячно. С увеличением срока беременности потребность в тиреостатических препаратах постепенно снижается. Как правило, после 28–30-й нед беременности большинству женщин препарат полностью отменяется. Это связано с эстрогензависимым увеличением продукции тироксинсвязывающего глобулина в печени, что закономерно приводит к снижению уровня свободных фракций тиреоидных гормонов. Кроме того, имеющая место во время беременности физиологическая иммуносупрессия приводит к снижению выработки антител к рецептору тиреотропного гормона и к изменению соотношения антител, стимулирующих и блокирующих вышеуказанные рецепторы. Схема «блокируй и замещай», широко используемая при лечении БГ, во время беременности не показана, так как дополнительное назначение L-T4 закономерно приводит к необходимости увеличения дозы небезопасного для плода тиреостатика [2]. После родов, как правило, через 2–4 мес, чаще всего развивается рецидив тиреотоксикоза. В данной ситуации необходимо назначение тиреостатических препаратов. При приеме малых доз (около 100 мг ПТУ или 10 мг тиамазола) грудное вскармливание является безопасным для ребенка.

Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз

Антитела к рецептору ТТГ (АТ–рТТГ) способны проникать через плаценту и оказывать стимулирующее влияние на ЩЖ плода, что может привести к развитию транзиторного неонатального тиреотоксикоза у плода и новорожденного. Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз встречается примерно у 1% детей, рожденных женщинами с БГ [2]. Специфические симптомы у новорожденных, как правило, отсутствуют, и их появление может быть отсрочено [31]. К признакам тиреотоксикоза у плода, которые можно заподозрить еще во время беременности, относятся тахикардия (>160 уд./мин), задержка развития и повышение двигательной активности плода. Однако большее прогностическое значение имеет определение у женщины высокого уровня АТ–рТТГ. Чаще транзиторный неонатальный тиреотоксикоз развивается после родов и проявляется тахикардией, сердечной недостаточностью, увеличением размеров ЩЖ, проптозом, желтухой, повышенной раздражимостью у плода [2]. Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз может развиваться у детей, рожденных

женщинами, получавшими тиреостатическую терапию во время беременности, а также у детей, рожденных женщинами, которым в анамнезе проводилось радикальное лечение БГ (терапия радиоактивным йодом или оперативное лечение), поскольку продукция АТ–рТТГ у таких пациенток может продолжаться в течение многих лет [2]. То есть ликвидация тиреотоксикоза после радикальных методов лечения болезни Грейвса отнюдь не подразумевает иммунологическую ремиссию заболевания [31]. Таким пациенткам показано определение уровня АТ–рТТГ в плазме крови в 3-м триместре беременности с целью прогнозирования развития неонатальной БГ. В ситуации, когда у женщины после курса консервативной тиреостатической терапии развилась стойкая ремиссия заболевания, транзиторный тиреотоксикоз у плода развиться не может, так как в данном случае речь идет об истинной иммунологической ремиссии заболевания. АТ–рТТГ в плазме крови таких пациенток отсутствуют, следовательно, нет необходимости в их определении с прогностической целью [2, 31].

Иммунологические нарушения при болезни Грейвса

Болезнь Грейвса является аутоиммунным заболеванием, при котором, помимо ЩЖ, антителами могут поражаться и другие ткани (ретробульбарная клетчатка, эндокард и др.). Можно предположить, что тиреоидстимулирующие антитела участвуют в развитии других аутоиммунных реакций, которые могут играть роль в патогенезе репродуктивных расстройств. По данным R. Billingham (1981), иммунологические факторы могут играть важную роль в процессах оплодотворения, имплантации и формирования плаценты [22]. Женщины с повышенным уровнем анти тиреоидных антител имеют высокую степень иммунологической реактивности, что отражается в их повышенной чувствительности к органоспецифическим и неорганоспецифическим антителам [19]. Неоднократно в исследованиях была выявлена взаимосвязь наличия тиреоидных аутоантител и повышенного риска прерывания беременности [9, 11, 12, 18, 28, 29].

Наряду с этим, высокая степень иммунологической реактивности женщин, страдающих БГ, возможно, приводит к выработке антител к тканям яичника, следствием чего может являться развитие синдрома истощения яичников (СИЯ) [18]. Выработка аутоантител как одна из причин СИЯ подтверждается существованием аутоантител к яичниковым антигенам, лимфоцитарным оофоритом и наличием ассоциированных аутоиммунных заболеваний. Повышенный уровень микросомальных яичниковых антител и антител к ооцитам был обнаружен у 69% женщин с СИЯ [20]. По данным большинства иссле-

дований у женщин с СИЯ в плазме крови и в фолликулярной жидкости обнаруживается высокий уровень антител. Блестящая оболочка, окружающая развивающийся ооцит, создает барьер, защищающий ооцит от повреждающего воздействия клеток собственной иммунной системы (макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов), а также от продуцируемых ими антител. Иммунокомпетентные клетки могут располагаться в лютеинизированных клетках гранулезы и тека-клетках, а также в соединительнотканной строме яичника. Были идентифицированы антитела к рецепторам ФСГ, расположенным на поверхности клеток яичников [19]. Существуют антитела к стероидпродуцирующим гранулезным и тека-клеткам. Доказана взаимосвязь СИЯ и антител к блестящей оболочке [19]. Известно, что секретируемый макрофагами фактор некроза опухолей – α - и γ -интерферон стимулирует клеточный апоптоз. Все вышеописанные факторы могут оказывать повреждающее воздействие на ткани яичника, в том числе и на фолликулярный аппарат, приводя к развитию СИЯ [18, 20].

Приблизительно 3% женщин с СИЯ имеют ассоциированные эндокринные заболевания, известные как аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) I или II типа. При обоих типах АПС встречаются аутоиммунные заболевания ЩЖ. К другим аутоиммунным заболеваниям, ассоциированным с СИЯ, относятся заболевания ЩЖ, болезнь Аддисона, сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена и др. [18, 20]. Заболевания ЩЖ встречаются наиболее часто – в 27% всех случаев. Положение о том, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ повышен риск развития других аутоиммунных заболеваний, является общепринятым. Таким образом, тиреоидстимулирующие антитела, вырабатываемые иммунной системой, являются маркером аутоиммунных нарушений в организме, которые могут приводить к образованию антител к тканям репродуктивной системы. Возможно, БГ является фактором риска развития СИЯ. Вопросы взаимосвязи БГ и СИЯ изучены недостаточно. Изучение особенностей аутоиммунитета при данном заболевании является актуальным в решении проблемы о наиболее предпочтительном методе лечения женщин, страдающих БГ и планирующих беременность.

Таким образом, тиреотоксикоз совместно с БГ оказывает выраженное негативное влияние на репродуктивную систему женщины, приводя к нарушениям менструального цикла и процесса имплантации, невынашиванию беременности, патологии беременности. Эффективность методов лечения БГ

различна и зависит от многих факторов, включая возраст пациентки, объем ЩЖ, выраженность тиреотоксикоза и других факторов, которые еще предстоит изучить. Поэтому прогнозировать исход того или иного метода лечения для каждой конкретной пациентки очень сложно. Выбор оптимального и эффективного метода лечения БГ является чрезвычайно важным. Особенно это касается женщин, планирующих беременность, учитывая, что во время беременности достаточно часто развивается рецидив заболевания, который может привести к осложненному течению беременности и к ее неблагоприятному исходу. Поэтому необходима разработка четкого алгоритма лечения БГ у женщин, планирующих беременность, обеспечивающего стойкое эутиреоидное состояние на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина, 2000. С. 172–188.
2. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. М.: Медэксперт-Пресс, 2003. 48 с.
3. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины: В кн. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. «Эндокринная гинекология. Клинические очерки». Ч. 1. Киев: Заповіт, 2003. 303 с.
4. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. С. 274–314.
5. Тотоян Э.С. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акуш. и гинекол. 1994. № 1. С. 8–11.
6. Фадеев В.В. Йоддефицитные и аутоиммунные заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
7. Abramson J., Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story // Thyroid. 2001. V. 11. P. 57–63.
8. Benson R.C., Dailey M.E. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism // Surg. Gynecol. Obstet. 1955. V. 100. P. 19–26.
9. Bussem S.S., Steck T., Dietl J. Increased prevalence of antithyroid antibodies in euthyroid women with a history or recurrent in-vitro fertilization failure // Hum Reprod. 2000. V. 15. P. 548.
10. Gerhard I., Becker T., Eggert-Kruse W. et al. 1991 Thyroid and ovarian function in infertile women // Hum Reprod. V. 6. P. 338–345.
11. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L. et al. Autoimmune disorders: another possible cause in-vitro fertilization and embryo transfer failure // Hum Reprod. 1995. V. 10. P. 2560–2563.
12. Glinoe D., Soto M.F., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. V. 73, N 2. P. 421–427.
13. Goldsmith R.E., Sturgis S.H., Lerman J. et al. The menstrual pattern in thyroid disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1952. V. 12. P. 846–855.
14. Inzucchi S.E., Burrow G.N. The thyroid gland and reproduction. Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders: 1999. P. 413–435.
15. Joshi J.V., Bhandakar S.D., Chadha M. et al. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goiter // J. Postgrad. Med. 1993. V. 39, N 3. P. 137–141.
16. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction // Fertility and Sterility. 2000. V. 74, N 6. P. 1063–1070.
17. Krassas G.E., Pontikides N., Katsas T.H. et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis // Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1994. V. 40. P. 641–644.
18. Kutteh W.H., Yetman D.L., Carr B.S. et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction // Fertil. Steril. 1999. V. 71, N 5. P. 843–848.
19. Lebovic D.I. Premature ovarian failure: Think «autoimmune disorder» // Sexuality, Reproduction & Menopause. 2004. V. 2, N 4. P. 230–233.
20. Luborsky J.L., Visintin I., Boyers S. et al. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 70. P. 69–75.
21. Masiukiewicz U.S., Burrow G.N. Hyperthyroidism and pregnancy: Diagnosis and treatment // Thyroid. 1999. V. 9. P. 647–652.
22. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am. J. Reprod. Immunol. 2001. V. 45(2). P. 72–77.
23. Phoojaroenchanachal M., Sriussadaporn S., Vannasaeng S. et al. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2001. V. 54. P. 365–370.
24. Poppe K., Glinoe D., Tournaye H. et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity // The Journal of Clin. Endocrinol. & Metab. 2004. V. 89, N 8. P. 3808–3812.
25. Poppe K., Velkeniers B. Female infertility and the thyroid // Best Practice & Research Clin. Endocrinol. & Metab. 2004. V. 18, N 2. P. 153–165.
26. Poppe K., Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women // Ann. Endocrinol. 2003. V. 64, N 1. P. 45–50.
27. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health // Thyroid. 2004. V. 14 (Suppl. 1). P. 5–15.
28. Singh A., Dantas Z.N., Stone S.C. et al. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: Biochemical versus clinical pregnancies // Fertil Steril. 1995. V. 63. P. 277.
29. Stagnaro-Green A., Roman S., Cobin R. et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies // J. Am. Med. Assoc. 1990. V. 264. P. 1422–1455.
30. Tanaka T., Tamai H., Kuma K. et al. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances // Metab. 1981. V. 30. P. 323–326.
31. Weetman A.P. Grave's disease 1835–2002 // Horm Res. 2003. V. 59 (Suppl 1). P. 114–118.
32. Yen S.S.C. Neuroendocrinology of reproduction. Reproductive Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1999. P. 30–50.
33. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism // Thyroid. 1999. V. 9. P. 727–733.