

4 | 2008

# Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия  
В России при поддержке компании «Никомед»



## Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин

Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер

# Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин

Крис Поп,<sup>1,2</sup> Даниэль Глино,<sup>2</sup> Бриджит Велкеньер<sup>1</sup>

Перевод В.В. Фадеева

<sup>1</sup>Департамент эндокринологии Свободного Университета Брюсселя, Бельгия

<sup>2</sup>Департамент Внутренних Болезней, Клиника Заболеваний Щитовидной Железы, Свободный Университет Брюсселя, Госпиталь Сент-Пьера, Брюссель, Бельгия

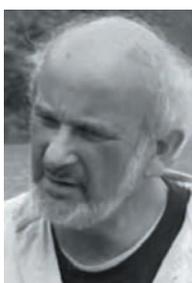
## Адрес для корреспонденции:

Kris Poppe  
Department of Endocrinology  
Universitair Ziekenhuis Brussel  
Free University Brussels (VUB)  
Laarbeeklaan 101, 1090 Brussels, Belgium  
Tel.: +32 2 4776424  
Fax: +32 2 4776428  
E-mail: kris.poppe@uzbrussel.be



### Крис Поп (Kris Poppe)

Департамент эндокринологии Свободного Университета Брюсселя, Бельгия



### Даниэль Глино

(Daniel Glinoe) - Департамент Внутренних Болезней, Клиника Заболеваний Щитовидной Железы, Свободный Университет Брюсселя, Госпиталь Сент-Пьера, Брюссель, Бельгия



### Бриджит Велкеньер

Департамент эндокринологии Свободного Университета Брюсселя, Бельгия

## Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия:  
Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 4 – 2008

Merck KGaA, Darmstadt, Germany –  
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»  
ISSN 0946-5464

## Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора  
В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании  
«Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Обложка: Здание муниципалитета  
Манчестера

## Резюме

Бесплодие, которое определяется как невозможность наступления беременности на протяжении одного года регулярных половых сношений без контрацепции, является как медицинской, так и психологической проблемой примерно у 10 – 15% супружеских пар. Несмотря на то, что распространенность бесплодия сохраняется достаточно стабильной, создается впечатление, увеличивается число случаев бесплодия, связанного с рядом средовых факторов и/или аутоиммунными заболеваниями. Среди всех аутоиммунных заболеваний наиболее часто встречаются заболевания щитовидной железы (ЩЖ), которые выявляются у 5 – 20% женщин детородного возраста и могут приводить как к гипотиреозу, так и к тиреотоксикозу. У женщин репродуктивного возраста дисфункция ЩЖ может приводить к различным гинекологическим нарушениям, варьирующим от нерегулярности менструального цикла вплоть до бесплодия, которые могут иметь разные патофизиологические механизмы. Коррекция нарушений функции ЩЖ может привести к коррекции нарушений менструального цикла, тем не менее, то, что она обеспечит повышение фертильности в целом,

пока не доказано. Распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АЗЩЖ) без нарушения её функции выше среди женщин с рядом факторов бесплодия, такими как эндометриоз и синдром поликистозных яичников (СПКЯ), по сравнению с фертильными женщинами, хотя эта ассоциация ещё не означает причинно-следственной связи. Распространенность гипотиреоза (в том числе, субклинического) среди женщин с бесплодием, вероятно не выше, чем в популяции, хотя точно эту распространенность оценить сложно, поскольку большинство исследований изучают несколько смещенные выборки. В противоположность многочисленным публикациям, которые обсуждают взаимосвязь функции ЩЖ во время и после беременности (выкидыши, неврологические и интеллектуальные нарушения у детей, послеродовые тиреопатии), проблема связи патологии ЩЖ и бесплодия значительно менее изучена. Целью этой публикации является обзор исследований по ассоциации заболеваний ЩЖ и бесплодия у женщин и обсуждение практических аспектов этой проблемы.

## Введение

Тиреоидные гормоны взаимодействуют как с эстрогенами, так и с прогестероном и необходимы для нормального функционирования матки и созревания ооцитов. По имеющимся данным, эффекты тиреоидных гормонов опосредованы как прямым воздействием на их рецепторы в яичниках, так и непрямыми влияниями чрез влияние на продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также пролактина и рилизинг гормона для ЛГ (ЛГ-РГ). Кроме того, следует отметить, что гипотиреоз ассоциирован с меноррагиями вследствие снижения продукции факторов свертывания VII, VIII, IX и XI. Для нормальной фертильности необходима адекватная работа как ЩЖ, так и иммунной системы [1, 2].

Бесплодие – это абсолютная невозможность зачатия (преждевременная менопауза, полная непроходимость маточных труб, отсутствие спермы) спустя 1 год регулярной половой жизни без контрацепции. Общая распространенность бесплодия составляет около 10 – 15% супружеских пар и этот показатель, судя по всему, оста-

ется стабильным на протяжении последних нескольких декад [3, 4]. На женский фактор приходится до 35% бесплодия супружеских пар, на мужской фактор – до 30%, на их комбинация 20%, тогда как в 15% случаев речь идет об идиопатической бесплодии [5].

Наиболее частыми причинами бесплодия у женщин являются эндометриоз, непроходимость труб и овуляторная дисфункция (ОД). Эндометриоз, который определяется как появление маточных тканей за пределами её полости, в том случае, если он приводит к бесплодию, согласно рекомендациям Американского Общества по Репродуктивной Медицине расценивается как тяжёлый [6]. Бесплодие, связанное с ОД, может быть обусловлено различными заболеваниями (гипогонадотропные, нормогонадотропные и гипергонадотропные) [7]. Наконец, об идиопатическом бесплодии речь идет в ситуации, когда у мужчины определяется нормальная спермограмма и при этом отсутствуют видимые нарушения в работе половой системы у женщины.

## Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин с эутиреозом

Распространенность аутоиммунных заболеваний ЩЖ (АЗЩЖ) в 5 — 10 раз чаще встречается у женщин, по сравнению с мужчинами, возможно вследствие комбинации генетических факторов, эффектов эстрогенов и нарушения активации X-хромосомы [8 - 10]. Число исследований, изучавших распространенность АЗЩЖ среди женщин с бесплодием со временем увеличивается и их основные результаты представлены в табл. 1 [11 — 20]. Интерпретация этих данных достаточно трудна, поскольку разные исследования включали женщин с разными причинами бесплодия. Часть исследований были ретроспективными, часть проспективными, при этом использовались разные методы определения уровня антител к ЩЖ. Общей тенденцией, которая была отмечена, состоит в том, что распространенность АЗЩЖ было

выше у женщин с бесплодием вследствие эндометриоза и яичниковой недостаточностью. В проспективном исследовании по типу случай-контроль, в которое были включены 438 бесплодных супружеских пар, распространенность у женщин эндометриоза была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, состоявшей из 100 фертильных женщин (29% против 8%) [17]. Ассоциацию АЗЩЖ с эндометриозом обнаружили два других исследования. Первое, выполненное группой Abalovich [19], обнаружило АЗЩЖ у 25% женщин с эндометриозом, против 14% женщин контрольной группы; в исследовании группы Gerhard [21] АЗЩЖ были обнаружены соответственно в 44% и в 9% случаев. С другой стороны, в недавнем бразильском исследовании, цель которого было изучение ассоциации между АЗЩЖ

и эндометриозом, эта связь обнаружена не была (15% и 22%). Тем не менее, следует заметить, что распространенность АЗЩЖ в контрольной группе женщин, вошедших в это исследование, была значительно выше, чем контрольных группах большинства других работ [20]. Эндометриоз часто сочетается с носительством антител к антигенам эндометрия, скоплением депозитов комплемента, снижением концентрации натуральных киллеров и цитотоксических эффектов по отношению к собственному эндометрию. В связи с этим, более высокая распространенность АЗЩЖ при эндометриозе может объясняться более частой ассоциацией двух аутоиммунных заболеваний [22 — 24].

Помимо эндометриоза, как причины бесплодия, с АЗЩЖ ассоциирована овуляторная дисфункция. В исследовании группы Janssen [18]

это было продемонстрировано на примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), при котором АЗЩЖ (в первую очередь, носительство АТ-ТПО) были выявлены у 27% женщин, по сравнению с 8% в группе контроля ( $p < 0,0001$ ). По данным этих авторов, такая ассоциация может быть объяснена повышением соотношения эстрогены-прогестерон, как это достаточно часто происходит при СПКЯ. Группой Abalovich [19] было показано, что распространенность АЗЩЖ была повышена в группе женщин с бесплодием в результате преждевременного истощения яичников, которое, вероятно, также имеет аутоиммунную этиологию. Патогенетические механизмы, объясняющие ассоциацию АЗЩЖ с бесплодием, остаются весьма умозрительными, поскольку в этом плане отсутствуют экспериментальные животные модели и исследования *in vitro*. Ряд гипотетических механизмов могут сосуществовать

## Бесплодие и субклинический гипотиреоз

Распространенность гипотиреоза среди женщин репродуктивного возраста составляет 2 — 4% и, в большинстве случаев, речь идет о гипотиреозе в исходе АИТ [8, 25]. При гипотиреозе могут возникать нарушения менструального цикла и другие репродуктивные нарушения, которые, в итоге могут привести к бесплодию [26]. Krassas и соавторы изучали распространенность нарушений менструального цикла показали, что олигоменорея встречалась у 23% женщин с гипотиреозом, по сравнению с 8% в контрольной группе, при этом выраженность менструальных нарушений коррелировала с уровнем ТТГ.

Гипотиреоз может приводить к меноррагии вследствие снижения продукции факторов коагуляции, таких как VII, VIII, IX и XI [28]. Тяжелый гипотиреоз может приводить к овуляторной дисфункции вследствие различных механизмов, по которым половая система взаимодействует с ЩЖ. Рецепторы тиреоидных гормонов описаны в ооцитах человека, где их активация происходит синергично с рецепторами ЛГ и ХГ; опосредованно ФСГ тиреоидные гормоны оказывают эффект на клетки гранулёзы, в частности, на продукцию прогестерона

и на дифференцировку трофобласта [29, 30]. В условиях оплодотворения *in vitro* Srameg и др. [31] показали, что уровень ТТГ был значительно выше среди женщин, ооциты которых оплодотворить не удалось, а также, что среди женщин, которым был инсеминирован хотя бы один ооцит, вероятность успешной фертилизации также зависела от уровня ТТГ.

По имеющимся данным, при субклиническом гипотиреозе физиологическая вариация уровня ТТГ остается ниже таковой в здоровой референсной популяции. Таким образом, уровень Т4 у пациентов с субклиническим гипотиреозом может быть сниженным [32]. Недавно, ряд исследователей предложил снизить верхнее значение референсного диапазона для ТТГ до 2,5 мЕд/л, аргументируя это тем, что у большинства женщин без АЗЩЖ уровень ТТГ менее 2,5 мЕд/л [33]. Не все авторы согласны с такой аргументацией и предлагают учитывать возраст, как независимый фактор, определяющий необходимость сужения референсного диапазона для ТТГ. На основании обсервационных популяционных исследований, был сделан вывод о том, что у лиц старше 70 лет верхний предел нормы для уровня ТТГ составля-

ет более 4,2 мЕд/л [34]. Поскольку большинство женщин репродуктивного возраста моложе 45 лет, для них в качестве такого показателя правильнее рассматривать 2,5 мЕд/л. Здесь следует отметить, что большинство бесплодных женщин включается в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и им предпринимается контролируемая гиперстимуляция яичников (КГСЯ). Ряд исследований показал, что КГСЯ может существенно отразиться на функции яичников, особенно если речь идет о женщинах с АЗЩЖ [35 - 38]. Таким образом, помимо возраста, аргументом в пользу использования более низкой точки разделения для ТТГ является планирование использования ВРТ.

Распространенность субклинического гипотиреоза (СГ) у женщин с бесплодием оценить достаточно сложно вследствие многих факторов. Если у женщин с бесплодием выявляется (субклинический) гипотиреоз, то перед направлением женщины в клинику по лечению бесплодия, он обязательно предварительно будет компенсирован. В одних исследованиях диагностика СГ базировалась на тесте с тиреотропин-рилизинг гормоном (ТРГ), тогда как в других на базальном уровне ТТГ, при этом контрольные группы в большинстве исследований очень разные и гетерогенные. В табл. 2 представлены наиболее значимые исследования, анализирующие распространенность СГ среди женщин с бесплодием [17, 19, 21, 39 — 43]. Наиболее важной тенденцией, которая была в них выявлена, заключается в том, что СГ наиболее часто встречается у женщин с ОД, по сравнению с другими причинами бесплодия и в контрольной группе. В исследовании Vohnet и соавт. [39] было показано, что СГ сам по себе может быть причиной бесплодия; 11 из 20 женщин получали 50 мкг L-T<sub>4</sub> в день, при этом на фоне терапии у женщин нормализовался уровень прогестерона и у 20% наступила беременность. Gerhard и соавт. [21] выявили положительную корреляцию между базальными уровнями ТТГ, ЛГ и тестостерона в раннюю фолликулярную фазу. У женщин с повышенным уровнем ТТГ вероятность наступления беременности ниже, по сравнению с таковыми при повышенном ТТГ. По данным Arojki и соавт. [41] распространен-

ность СГ составила 4%, а явного гипотиреоза — 3,3% среди 299 женщин с бесплодием. Наиболее высокий процент СГ среди женщин был выявлен в группе женщин с ОД (6,3%). Grassi и соавт. [42] обследовали 129 женщин из бесплодных пар с ОД, мужским фактором бесплодия и с идиопатическим бесплодием. У 6 женщин (4,6%) базальный уровень ТТГ оказался более 4,5 мЕд/л, а 5 из них были признаки АЗЩЖ. Средняя продолжительность бесплодия у женщин с патологией ЩЖ (измененный ТТГ и/или признаки АЗЩЖ) оказалась значительно больше, чем у остальных женщин (3,8 лет против 2,6 лет;  $p < 0,005$ ). Raber и соавт. [43] обследовали 283 женщины с бесплодием и женщин с СГ (установлен в тесте с ТРГ), которые получали L-T<sub>4</sub> и наблюдались на протяжении 5 лет. Распространенность СГ в общей группе женщин была нетипично высока и составила 34%, что свидетельствует о каком-то смещении при включении в исследование. Среди женщин, у которых за время наблюдения наступила беременность, в 25% случаев на момент зачатия сохранялся субклинический гипотиреоз. У женщин, у которых никогда не достигалась нормализация ТТГ (или ТТГ на фоне стимуляции ТРГ менее 20 мЕд/л) беременели реже, чем те, у кого гипотиреоз компенсировался.

Распространенность СГ оказывается существенно выше в исследованиях, в которых для его диагностики используется тест с ТРГ, по сравнению с теми, где используется один только базальный уровень ТРГ. Эти отличия свидетельствуют и о том, что в старых исследованиях, в которых использовались менее чувствительные тесты определения ТТГ, верхний референсный предел для ТТГ возможно был несколько завышен.

## Бесплодие и субклинический тиреотоксикоз

В общей популяции распространенность субклинического тиреотоксикоза (СТ) составляет около 1,5% [44]. Исследования о связи бесплодия и СТ весьма ограничены и часто используют такие суррогатные показатели, как нарушения менструального цикла, а не непосредственные конечные точки, такие как наступление беременности и её исход. В исследовании Joshi и соавт. [26] у 65% женщин с тиреотоксикозом и репродуктивными проблемами в анамнезе отмечались нарушения менструального цикла, по сравнению с 12% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В другом исследовании Krassas и соавт. [45] нарушения менструального цикла были выявлены у 46 из 214 (22%) женщин с тиреотоксикозом. Среди них у 24 были гипоменорея, у 15 — полименорея, у 5 — олигоменорея, а у 2 — меноррагия; аменореи не была выявлена ни у кого. Распространенность нарушений менструального цикла встречалась в 2,5 раза чаще, чем в контрольной популяции (8%). Коррекция тиреотоксикоза, как прави-

ло, приводила к нормализации менструального цикла.

Ряд аспектов влияния избытка тиреоидных гормонов на половую систему женщины, сопоставим с таковыми при гипотиреозе. При тиреотоксикозе повышены продукция ГСПГ, конверсия андрогенов в эстрогены и ответ гонадотропинов на ГРГ [46]. Нарушения менструальной функции может быть связано с влиянием избытка тиреоидных гормонов на гемостатические факторы, в частности на фактор VIII [47]. Несмотря на явные метаболические изменения, у женщин при тиреотоксикозе, как правило, сохраняется овуляция [48]. Женщинам при тиреотоксикозе, в зависимости от причины его вызвавшего, назначаются тиреостатики и/или проводится оперативное лечение. При планировании беременности в ближайшем будущем, особенно, если предполагается использование ВРТ, терапия радиоактивным йодом менее предпочтительна [49, 50].

## Клинический подход

Несмотря на то, что скрининг нарушений функции ЩЖ среди беременных женщин, вероятно, является достаточно эффективным, вопрос о его целесообразности остается дискуссионным. Мы не будем углубляться в эту дискуссию, с ней можно ознакомиться в большом числе последних публикаций [2, 51 – 54]. По нашему мнению, систематический скрининг на нарушения функции ЩЖ оправдан при женском бесплодии по нескольким причинам. На рис. 1 в форме алгоритма представлены подходы к такому скринингу [55]. Основными аргументами в пользу скрининга являются: повышенная распространенность АЗЩЖ у женщин с бесплодием (особенно при эндометриозе и дисфункции яичников) и положительный эффект заместительной терапии L-T4 при (субклиническом) гипотиреозе. Хотя этот эффект доказан только с использованием суррогатных показателей (менструальный цикл, ритм продукции ЛГ, гиперпролактинемия); данных относительно истинных исходов или конечных точек (наступление

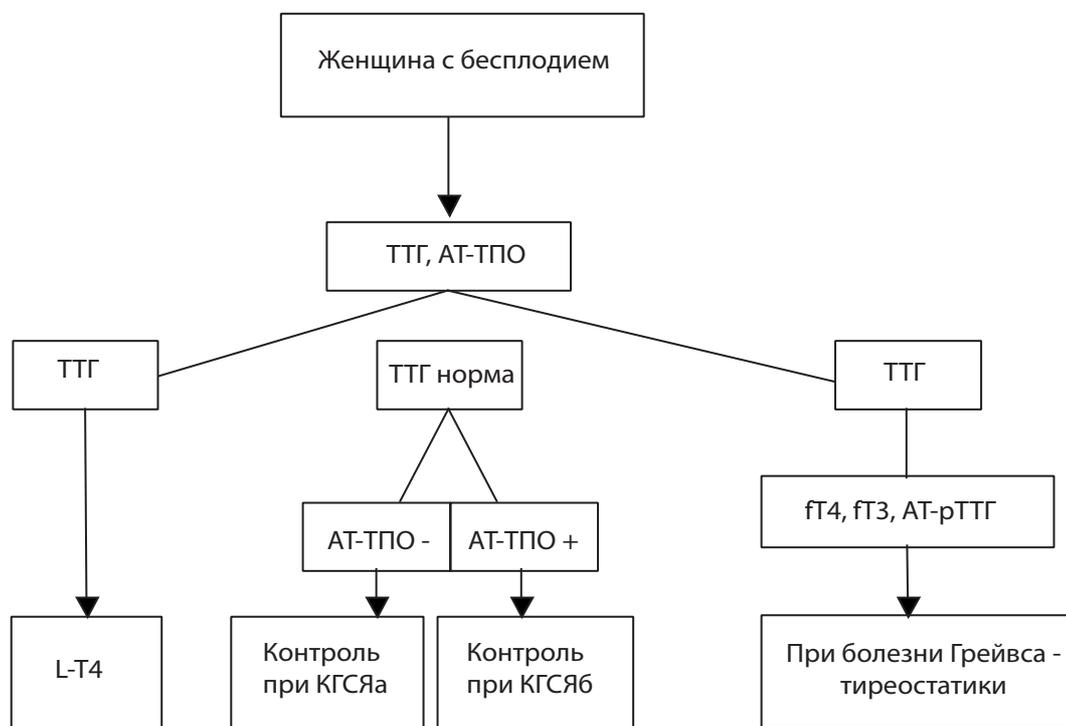
беременности, рождаемость) весьма ограничены, что затрудняет делать окончательные выводы [56]. У женщин с нормальным уровнем ТТГ (2,5 или 4,0 мЕд/л – предмет продолжающихся дискуссий) при отсутствии признаков АЗЩЖ, мы предлагаем оценивать функцию ЩЖ после КГСЯ, поскольку эта стимуляция может развиться на функции ЩЖ. При наличии признаков АЗЩЖ, даже при исходно нормальном уровне ТТГ, после КГСЯ может развиться субклинический гипотиреоз, который весьма нежелателен на ранних сроках беременности [36, 38]. В связи с этим, по нашему мнению, таким пациенткам показана терапия L-T4. Такой подход станет неизбежным, если будет принято снижение верхнего референсного значения для уровня ТТГ. Ещё один важный аргументов в пользу скрининга, является возможность отказа от дорогостоящих ВТР у женщин с бесплодием вследствие явного нарушения функции ЩЖ, на фоне коррекции которой, беременности может наступить естественным путем.

## Заключение

Бесплодие является комплексной патологией, которая в четверти случаев обусловлена заболеванием женщины. Тиреоидные гормоны играют важную роль для нормального функционирования репродуктивной системы, как за счет прямых эффектов на яичники, так и косвенно за счет комплексного взаимодействия с другими гормонами. Нарушения функции ЩЖ может приводить к нарушению менструального цикла и к бесплодию. Мы являемся сторонниками проведения систематического скрининга среди женщин с бесплодием на предмет функции ЩЖ и признаков сё аутоиммунной пато-

логии, особенно при эндометриозе и бесплодии вследствие овуляторной дисфункции. При выявлении гипотиреоза должна быть назначена терапия L-T<sub>4</sub>, на фоне которой можно ожидать нормализации менструального цикла и других важных для нормальной фертильности параметров. Такой подход позволит в ряде случаев избежать неоправданного использования дорогостоящих ВРТ. Проблемой, на которую должны быть направлены дальнейшие исследования, является большая ассоциация патологии ЩЖ с определенными причинами бесплодия.

Рис. 1. Алгоритм обследования функции ЩЖ у женщин с бесплодием [55]



КГСЯ – контролируемая гиперстимуляция яичников;

а. Назначение L-T<sub>4</sub> при развитии гипотиреоза на фоне КГСЯ.

б. Назначение L-T<sub>4</sub> перед КГСЯ при ТТГ 2,5 - 4 мЕд/л.

Табл. 1. Исследования, изучавшие ассоциацию АЗЩЖ с женским бесплодием

Автор	Антитела к ЩЖ	Причина бесплодия	Контрольная группа	АЗЩЖ против контроля, %	RR (95 % CI)	P
Wilson et al. [11] (Великобритания, 1975)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	ОД	Тот же возраст, после родов	10 vs. 14	0,7 (0,3 – 1,9)	NS
Roussev et al. [12] (США, 1996)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	И, ОД, Э	Здоровые не беременные	8 vs. 0	1,2 (0,1 – 11)	NS
Geva et al. [13] (Израиль, 1997)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	И, ОД	Тот же возраст, здоровые, не беременевшие	19 vs. 5	3,8 (0,8 – 17,3)	NS
Kutteh et al. [14] (США, 1999)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	И, Т	Репродуктивный возраст, парный подбор	19 vs. 15	1,3 (0,9 – 2,1)	NS
Kaider et al. [15] (США, 1999)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	И, ОД, Э	Репродуктивный возраст	31 vs. 15	2,1 (1,1 – 3,9)	0,02
Reimand et al. [16] (Эстония, 2001)	АТ-ТПО	И, ОД, Э	Общая популяция	2 vs. 4	0,5 (0,1 – 2,2)	NS
Porpe et al. [17] (Бельгия, 2002)	АТ-ТПО	Все причины	Тот же возраст, фертильные	14 vs. 8	1,7 (0,9 – 3,5)	NS
Janssen et al. [18] (ФРГ, 2004)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	ОД (СПКЯ)	Тот же возраст, СПКЯ	27 vs. 8	3,2 (1,9 – 5,6)	<0,0001
Abalovich et al. [19] (Аргентина, 2007)	АТ-ТПО	Все причины	Тот же возраст, фертильные	25 vs. 15	1,8 (1,0 – 3,2)	NS
Petta et al. [20] (Бразилия, 2007)	АТ-ТПО, АТ-ТГ	Э	Фертильные, кроме Э.	9 vs. 16	0,5 (0,3 – 1,0)	NS

CI – доверительный интервал; Э – эндометриоз; И – идиопатическое; NS – статистически незначимая разница; ОД – овуляторная дисфункция; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; RR – относительный риск; Т – трубный фактор бесплодия; ТГ – тиреоглобулин; ТПО – тиреоидная пероксидаза;

Табл. 2. Распространенность субклинического гипотиреоза (СГ) при бесплодии у женщин [2].

Автор исследования	СГ	СГ у пациентов, %	СГ в контрольной группе, %	Тип
Bohnet et al. [39] (1981)	Базальный ТТГ > 3 мЕд/л или пик > 15 мЕд/л	10,8 (20/185)	без контроля	П
Gerhard et al. [21] (1991)	Пик ТТГ > 20 мЕд/л	43,2 b (80/185)	без контроля	П
Shalev et al. [40] (1994)	Пик ТТГ > 4,5 мЕд/л	0,7 (3/444)	без контроля	Р
Arojoki et al. [41] (2000)	Базальный ТТГ > 5,5 мЕд/л	1,3 (4/299)	2 – 3 с	Р
Grassi et al. [42] (2001)	Базальный ТТГ > 4,5 мЕд/л	4,6 (6/129)	без контроля	П
Porpe et al. [17] (2002)	Базальный ТТГ > 4,2 мЕд/л	0,9 (4/438)	<1 d	П
Raber et al. [43] (2003)	Базальный ТТГ > 4 мЕд/л или пик > 15 мЕд/л	33,9 (96/283)	без контроля	П
Abalovich et al. [19] (2007)	Базальный ТТГ > 5 мЕд/л	10,2 (25/244)	1,9 d	Р

П – проспективное исследование; Р – ретроспективное исследование;

a - в тесте с ТРГ

b – у 1/185 пациентов базальный уровень ТТГ был больше 6 мЕд/л (0,5%).

c – распространенность в финской популяции

d – фертильные женщины

## Благодарности

Опубликованные в этом обзоре данные и представления являются результатом многолетней продуктивной совместной работы Центра Репродуктивной Местной работы Центра Репродуктивной Медицины (Брюссель), а именно профессоров Paul Devroey, Herman Tournaye

и доктора Johan Schiettecatte. Все работы были выполнены при финансовой поддержке фонда Willy Gepts (Брюссель). Рис. 1. [55], а также табл. 1 и 2 [2] были модифицированы с разрешения авторов.

## Список литературы

1. Jones RL, Hannan NJ, Kaitu'u TJ, et al. Identification of chemokines important for leukocyte recruitment to the human endometrium at the times of embryo implantation and menstruation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6155–6167.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394–405.
3. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, et al. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1959–1966.
4. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56: 192–193.
5. Healy DL, Trounson AO, Andersen AN. Female infertility: causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539–1544.
6. Schenken RS, Guzick DS. Revised endometriosis classification: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 815–816.
7. Lunenfeld B, Insler V. Classification of amenorrhoeic states and their treatment by ovulation induction. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 223–237.
8. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
9. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endo Rev* 2003; 24: 694–717.
10. Duntas LH. Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 454–460.
11. Wilson C, Elstein M, Eade OE, et al. Smooth muscle antibodies in infertility. *Lancet* 1975; 20: 1238–1239.
12. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 415–420.
13. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, et al. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 184–186.
14. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 843–848.
15. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335–346.
16. Reimand K, Talja I, Metskula K, et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol* 2001; 51: 167–176.
17. Poppe K, Glinde D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002; 12: 997–1001.

18. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 363–369.
19. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 279–283.
20. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 2693–2697.
21. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, et al. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991; 6: 338–345.
22. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol* 1997; 33: 239–256.
23. Wu MY, Yang JH, Chao KH, et al. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1187–1191.
24. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9: 223–228.
25. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000; 7: 127–130.
26. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Postgrad Med* 1993; 39: 137–141.
27. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 655–659.
28. Ansell JE. The blood in hypothyroidism. In: Werner and Ingbar's *The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text* (Eds Braverman LE and Utiger RD). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 1996, pp. 821–825.
29. Maruo T, Katayama K, Matuso H, et al. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol* 1991; 125: 58–66.
30. Wakim AN, Polizotto SL, Buffo MJ, et al. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59: 1187–1190.
31. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 210–215.
32. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–1072.
33. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 633–637.
34. Surks MI. Should the upper limit of the normal reference range for TSH be lowered? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 370–371.
35. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, De Jong FH, Berghout A. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 545–548.
36. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3808–3812.
37. Davis LB, Lathi RB, Dahan MH. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid* 2007; 17: 773–777.
38. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Impact of the ovarian hyperstimulation syndrome on thyroid function. *Thyroid* 2008; 18: 801–802.
39. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 5: 1278.

40. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1191–1192.
41. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 127–131.
42. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, et al. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 389–396.
43. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 707–714.
44. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 639–647.
45. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, et al. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 641–644.
46. Tanaka T, Tamai H, Kuma K, et al. Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing hormone in hyperthyroid patients with menstrual disturbances. *Metabolism* 1981; 30: 323–326.
47. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 2000; 74: 1063–1070.
48. Goldsmith RE, Sturgis SH, Lerman J, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12: 846–855.
49. Evans PM, Webster J, Evans WD, et al. Radioiodine treatment in unsuspected pregnancy. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 281–283.
50. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endoc Metab* 2004; 18: 267–288.
51. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 841–851.
52. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (Suppl 8): S1–S47.
53. Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 959–960.
54. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–207.
55. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 309–321.
56. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1529–1533.

## Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2-2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дамар Фюрер)
- N 1-2006** Материалы 13-го международного тиреоидологического конгресса
- N 4-2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3-2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебино, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкс)
- N 2-2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1-2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5-2004** Послеродовой тиреоидит (Кувера Е. Премардана, Джон Лазарус)
- N 4-2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3-2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2-2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1-2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5-2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4-2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэрол Энн Спенсер)
- N 3-2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2-2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1-2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5-2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4-2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3-2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2-2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1-2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6-2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5-2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4-2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3-2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2-2001** Материалы 12-го международного тиреоидологического конгресса 22 – 27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигг)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков *"Thyroid International"* на английском языке Вы можете найти в интернете:

<http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов *"Thyroid International"*, а также другую информацию по тиреоидологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ:

[www.thyronet.ru](http://www.thyronet.ru)

# ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



## ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

NYCOMED

ООО «Никомед»  
Дистрибьюшн Сентэж:  
119049, Москва,  
ул. Шаболовка, 10, корп. 2  
Тел.: (495) 933 5511  
Факс: (495) 502 1625  
www.thyronet.ru  
www.nycomed.ru