

УДК 618.3-06: [616.155.194-008.64]

## РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН

Проф. А. Ю. ЩЕРБАКОВ, канд. мед. наук Т. А. МЕЛИКОВА, канд. мед. наук Д. Н. ШАПОВАЛ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Обзор специализированной научной литературы о взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и работы репродуктивной системы позволил получить данные, на основании которых сделан вывод о том, что нарушения в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе оказывают существенное влияние на репродуктивную функцию женщины и нередко являются сопутствующей патологией основных причин женского бесплодия, а также могут приводить к прерыванию беременности на ранних сроках гестации. Подчеркнута целесообразность включения оценки функции щитовидной железы в алгоритм обследования беременных и женщин с бесплодием.**

*Ключевые слова: репродуктивная система, гипотиреоз, гипертиреоз, аутоиммунный тиреоидит, бесплодие.*

В последние годы проблема сочетанной патологии репродуктивной системы женщины и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) приобрела особую актуальность в связи с ростом эндокринного бесплодия на фоне тиреопатий [1]. Нарушение функции ЩЖ у женщин может стать причиной не только бесплодия, но и привычного невынашивания беременности, нарушений менструального цикла, генитального эндометриоза [2]. Несмотря на многочисленные исследования взаимосвязи дисфункции ЩЖ и женской репродуктивной системы, до сих пор не разработан комплексный алгоритм диагностики и лечения таких пациенток, что отражает сложность и неизученность данной проблематики.

Цель этого исследования — на основе анализа данных специализированной научной литературы выяснить роль тиреотоксикоза и гиподисфункции ЩЖ в развитии эндокринного бесплодия у женщин.

Особое место в структуре заболеваний ЩЖ занимает аутоиммунный тиреоидит (АИТ), который является наиболее частой причиной первичного

гипотиреоза [3]. АИТ — это генетическое аутоиммунное заболевание, в патогенезе которого участвуют клеточные и гуморальные компоненты иммунного ответа, что в результате приводит к образованию антител (АТ) к различным компонентам ЩЖ [4].

Согласно результатам Викгемского исследования, риск развития гипотиреоза у женщин с циркулирующими в крови АТ к тиреоидпероксидазе с каждым годом увеличивается на 2,1% [5]. В. В. Потин и соавт. [6] приводят данные о том, что антитиреоидные АТ обнаруживаются у 5–26% женщин с нарушением репродуктивной функции, в том числе с эндокринным бесплодием, синдромом истощения яичников и привычным невынашиванием беременности.

Принято считать, что основной функцией ЩЖ является синтез тиреоидных гормонов, необходимых для регуляции метаболических процессов и функциональной активности всех органов и систем. Синтез тиреоидных гормонов определяется функциональными потребностями организма и регулируется слаженной работой

гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы по принципу отрицательной обратной связи [7].

Вместе с тем ЩЖ играет значительную роль в репродуктивном здоровье женщин. Тиреоидные гормоны оказывают влияние на половое созревание, менструальную функцию и фертильность. В ходе изучения факторов, определяющих взаимосвязь гормонов ЩЖ и репродуктивной функции, были определены единые центральные механизмы регуляции и структурная гомология лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ), с одной стороны, и тиреотропного гормона (ТТГ) — с другой. Как оказалось, функцию репродуктивной системы и ЩЖ регулируют ФСГ и ЛГ, пролактин и ТТГ. Кроме того, соотношение ФСГ и ЛГ определяет уровень эстрогенов и прогестерона. Доказано, что эстрогены являются стимуляторами продукции в печени тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), участвующего в связывании свободных форм тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) [8].

В свою очередь, тиреоидные гормоны стимулируют в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а именно — эстрадиола, тестостерона и 5- $\alpha$ -дигидротестостерона. По мнению В. И. Панькива и Е. О. Литвак [9], изменение уровня ГСПГ, например, при гипофункции ЩЖ или тиреотоксикозе, может стать причиной нарушений менструальной и репродуктивной функций женщины.

Благодаря исследованиям последних десяти лет было обнаружено наличие в яичниках рецепторов к тиреоидным гормонам и ТТГ, что обуславливает их однонаправленное действие с ФСГ [10]. Таким образом, тесная взаимосвязь между ЩЖ и репродуктивной системой обусловлена не только функцией гормонов ЩЖ, но и единими с половыми гормонами механизмами регуляции их синтеза, а также высокой тропностью периферических рецепторов в гранулезной ткани яичника к гормонам ЩЖ.

По этиологии гипотиреоз бывает первичным, когда уровни  $T_3$  и  $T_4$  снижаются вследствие поражения ткани ЩЖ, и вторичным, развивающимся в результате недостаточной стимуляции ЩЖ ТТГ. По течению выделяют клинически выраженный гипотиреоз, при котором наблюдается повышение ТТГ и снижение  $T_4$  в сыворотке крови, и субклинический, характеризующийся возрастанием уровня ТТГ на фоне нормального уровня свободного  $T_4$  [11].

Причина нарушений репродуктивной функции у женщин с гипотиреозом обусловлена, прежде всего, ключевой ролью тиреоидных гормонов в обеспечении основного обмена, тканевого дыхания, роста клеток и тканей. Кроме того, дефицит  $T_4$  приводит к снижению уровня ГСПГ, что стимулирует уменьшение концентрации общего тестостерона и эстрадиола, повышение уровня биологически активного тестостерона [12], а как известно, в основе синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) лежит

гиперандрогения. Исследования О. Е. Janssen et al. [13] продемонстрировали тесную, патогенетически обоснованную ассоциацию СПКЯ как причины бесплодия и гипофункции ЩЖ. Среди женщин с олигоменореей СПКЯ диагностируется в 85–90% случаев, а с аменореей — в 30–40% [12].

При тяжелом течении гипотиреоза низкая концентрация  $T_3$  и  $T_4$  в плазме крови нередко приводит к индуцированному тиреолиберином повышению пролактина с развитием гиперпролактинемии, что является причиной галактореи, бесплодия, ановуляции и гипотиреоза. Кроме того, гиперпролактинемия установлена во всех случаях АИТ, в том числе у лиц подросткового возраста [15].

Гиперпролактинемия является основной причиной фиброаденоматоза молочных желез, нередко сопровождающего АИТ. В исследованиях [16] гипотиреоз расценивается как фактор риска развития дисплазии молочной железы и реализуется прежде всего за счет вторичной гиперпролактинемии.

Согласно терминологии Американской ассоциации эндокринологов, тиреотоксикоз — состояние, при котором в тканях определяется избыточное содержание гормонов ЩЖ. Несмотря на меньшую распространенность тиреотоксикоза по сравнению с гипотиреозом, его роль так же значима в нарушении репродуктивной функции у женщин. У женщин с тиреотоксикозом нередко встречается олиго- или аменорея, что обусловлено увеличением содержания ГСПГ, вследствие чего повышается сывороточный уровень общего эстрадиола, а уровень свободного эстрадиола снижается. В результате уменьшенный выброс ЛГ в середине менструального цикла может стать причиной его нарушения [17].

Исследования украинских ученых последних лет доказали, что существенного вклада в развитие эндокринного бесплодия тиреотоксикоз не вносит и на фертильности практически не отражается [18].

Распространенной причиной бесплодия у женщин является эндометриоз, занимающий третье место в структуре гинекологических заболеваний [18]. У женщин с бесплодием эндометриоз встречается в 25–60% случаев [19]. В его патогенезе дисфункция ЩЖ играет опосредованную роль [20]. При гипотиреозе происходит нарушение синтеза эстрогенов и, как следствие, формирование состояния гипотиреоза. Длительная персистенция данного состояния в конечном итоге может привести к хронической стимуляции очагов в эндометрии и миометрии [21]. В целом роль заболеваний ЩЖ в патогенезе эндометриоза до сих пор окончательно не изучена и требует дальнейших исследований.

С нарушением концентрации  $T_3$  и  $T_4$  связана проблема привычного невынашивания беременности. В исследованиях D. Pratt et al. [22] было выявлено, что в группе беременных с выкидышами в анамнезе патология ЩЖ встречалась у каждой третьей. Кроме того, у большинства обследованных

жінок були виявлені антитиреоїдні АТ, що свідчить про суттєві дисгормональні порушення у хворих з АИТ. Результати досліджень D. Glinoe et al. [23] також підтверджують високий ризик перинатальних втрат у жінок з АИТ.

Таким чином, незважаючи на те, що дисфункція ЩЗ не розглядається як основна причина жіночого безпліддя, порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі надають суттєвий вплив на репродуктивну функцію жінок. Вони нерідко виступають супутньою патологією захворювань, ведучих до безпліддя, — синдрому виснаження яєчників, СПКЯ і ендометріоза. Присутність в організмі жінки антитиреоїдних АТ — серйозний фактор ризику

привичного невинашивания вагітності. Учитывая різностороннє вплив тиреоїдних гормонів на фізіологію репродуктивної функції, представляється цілесообразним включення оцінки функції ЩЗ в алгоритм обстеження вагітних, а також жінок з безпліддям і невинашиванням вагітності. Лікування таких пацієнток заключається в замісній гормональній терапії при гіпотиреозі або в застосуванні тиреостатических препаратів або комбінованого хірургічного втручання при гіпертиреозі. Схему лікування підбирається індивідуально, після всестороннього комплексного обстеження, а контроль його ефективності здійснюється ендокринологом з титруванням рівня ТТГ, Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub> [24].

#### Список літератури

1. *Перминова С. Т.* Репродуктивна функція жінок з патологією щитовидної залози / С. Т. Перминова, В. В. Фадеєв, І. Е. Корнеєва // Проблеми репродукції.— 2006.— Т. 12, № 1.— С. 70–77.
2. *Перминова С. Г.* Безпліддя і гіпотиреоз / С. Г. Перминова // Проблеми жіночого здоров'я.— 2008.— Т. 3, № 2.— С. 65–75.
3. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н. В. Пасечко, С. В. Гнат, І. І. Свистун, Л. В. Наумова // Міжнар. ендокринологічний журн.— 2015.— № 1 (65).— С. 98–101.
4. *Паньків В. І.* Практична тиреоїдологія: моногр. / В. І. Паньків.— Донецьк: Вид. А. П. Заславський, 2011.— 224 с.
5. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-years follow-up of the whickham survey / M. P. Vanderpump, W. M. Tunbridge, J. M. French [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.) — 1995.— № 43 (1).— Р. 55–68.
6. Щитовидна залоза і репродуктивна система жінки: посіб. для лікарів / В. В. Потин, А. Б. Логинов, І. О. Крихели [и др.]; под ред. Э. К. Айламазяна.— СПб.: Изд-во Н-Л, 2008.— С. 16–96.
7. *Теппермен Дж.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен.— М.: Мир, 1989.— С. 274–314.
8. *Татарчук Т. Ф.* Тиреоїдні гормони та репродуктивне здоров'я жінки / Т. Ф. Татарчук, Ю. В. Давидова, Н. Ю. Косянчук // Ендокринологічна гінекологія.— 2007.— № 3.— С. 1–7.
9. *Паньків В. І.* Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины / В. І. Паньків, Е. О. Литвак // Медицинские аспекты здоровья женщины.— 2011.— № 7 (47).— С. 45–51.
10. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells / A. N. Wakim, S. L. Polizotto, M. J. Buffo [et al.] // Fertil. Steril.— 1993.— № 59 (1187).— С. 67–90.
11. *Cooper D. S.* Subclinical hypothyroidism / D. S. Cooper // N. Engl. J. Med.— 2011.— № 4 (345).— Р. 240–260.
12. *Poppe K.* The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinoe // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.— 2008.— № 4.— Р. 349–405.
13. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome / O. E. Janssen, N. Mehlmauer, S. Hahn [et al.] // J. Endocrinol.— 2014.— № 3 (150).— Р. 363–369.
14. *Hart R.* Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and the polycystic ovary syndrome; G. N. Allahbadia, R. Agrawal, ed. / R. Hart // Polycystic Ovary Syndrome.— Kent, UK: Anshann, Ltd, 2007.— Р. 15–26.
15. *Лихачев В. К.* Практическая гинекология с неотложными состояниями: рук. для врачей / В. К. Лихачев.— М.: Мед. информ. агентство, 2013.— 181 с.
16. *Кампова-Полевая Е. Б.* Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Е. Б. Кампова-Полевая, С. С. Чистякова.— М.: Эготар-медиа, 2006.— С. 54–89.
17. *Hershmann J. M.* Hyperthyroidism and hypothyroidism / J. M. Hershmann // Manual of Endocrinology and Metabolism; N. Lavin, ed.— Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.— Р. 396–409.
18. *Бойко В. І.* Сучасні аспекти лікування ендометріозу яєчників / В. І. Бойко, І. М. Нікітіна, О. В. Єжова // Акушерство. Гінекологія. Генетика.— 2016.— № 3 (2).— С. 47–51.
19. *Ищенко А. И.* Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, И. В. Станкевич // Акушерство и гинекология.— 2007.— № 5.— С. 67–73.
20. *Пашков В. М.* Современные представления об этиологии и патогенезе генитального эндометриоза / В. М. Пашков, В. А. Лебедев // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2007.— Т. 6, № 3.— С. 52–61.
21. *Бойчук А. В.* Оваріальний резерв жінок з ендометріоїдними кістами / А. В. Бойчук, О. Ю. Курило // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України.— 2016.— № 2 (38).— С. 60–66.
22. *Pratt D.* Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss / D. Pratt, M. Novotny [et al.] // Am. J. Gynecol.— 2013.— № 168.— С. 830–837.

23. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders / D. Glinoe, M. Riahi, J. P. Gram, J. Kinthaert // J. Clin. Endocrinol.— 2014.— Т. 79.— С. 187–197.
24. Yen S. S. C. Neuroendocrinology of reproduction. Reproductive Endocrinology / S. S. C. Yen.— Philadelphia, WB Saunders, 2009.— P. 30–50.

### **РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ФУНКЦІОНУВАННІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНОК**

А. Ю. ЩЕРБАКОВ, Т. А. МЄЛІКОВА, Д. М. ШАПОВАЛ

Огляд спеціалізованої наукової літератури про взаємозв'язок дисфункції щитоподібної залози та роботи репродуктивної системи дав змогу отримати дані, на основі яких зроблено висновок про те, що порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі істотно впливають на репродуктивну функцію жінок й часто є супровідною патологією головних причин жіночого безпліддя, а також можуть призводити до переривання вагітності на ранніх термінах гестації. Підкреслено доцільність включення оцінки функції щитоподібної залози в алгоритм обстеження вагітних і жінок із безпліддям.

*Ключові слова:* репродуктивна система, гіпотиреоз, гіпертиреоз, аутоімунний тиреоїдит, безпліддя.

### **THE ROLE OF THYROID HORMONES IN FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM FUNCTIONING**

A. Yu. SHCHERBAKOV, T. A. MIELIKOVA, D. M. SHAPOVAL

The analysis of specialized scientific literature on the relation of thyroid dysfunction and reproductive system functioning allowed to obtain the findings suggesting that disorders in the hypothalamic-pituitary-thyroid system significantly affect the reproductive function in women and are frequently an accompanying pathology of the underlying causes of female infertility, and can lead to early abortion. It is emphasized that evaluation of thyroid function should be included in the examination algorithm of pregnant women, as well as women with infertility.

*Key words:* reproductive system, hypothyroidism, hyperthyroidism, autoimmune thyroiditis, infertility.

Поступила 13.12.2017