

© ЕСИНА М.М., 2017  
УДК 618.177:616.441-008.64

Есина М.М.

## СИСТЕМА РЕПРОДУКЦИИ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»  
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Есина Маргарита Михайловна, студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
e-mail: [margo\\_esina@mail.ru](mailto:margo_esina@mail.ru)

*Гипотиреоз — одна из самых распространенных эндокринных патологий, имеющих тесную связь с репродуктивной системой. При гипофункции щитовидной железы возникают различные нарушения в системе репродукции: нарушения менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие. Поэтому исследование функции щитовидной железы необходимо проводить в качестве скрининга у женщин, планирующих беременность, а также при лечении бесплодия. При выявлении гипотиреоза необходима заместительная терапия L-тироксина.*

*Ключевые слова:* обзор; гипотиреоз; система репродукции; щитовидная железа; бесплодие; невынашивание.

*Для цитирования:* Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4(2): 77—83. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83>

Esina M.M.

## SYSTEM OF REPRODUCTION IN HYPOTHYREOSIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Hypothyreosis is one of the most common endocrine pathologies closely related with the reproductive system. In female patients with hypofunction of the thyroid gland, various disorders occur in the reproductive system: menstrual cycle deteriorations, miscarriage, infertility. Therefore, the study of thyroid function should be carried out as a screening in women planning pregnancy, as well as in infertile couples in the treatment of the infertility. When hypothyreosis is detected, L-thyroxine replacement therapy is necessary.*

*Keywords:* review; hypothyreosis; reproduction system; thyroid gland; infertility; miscarriage.

**For citation:** Esina M.M. System of reproduction in hypothyreosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(2): 77—83. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-77-83>

For correspondence: Margarita M. Esina, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [margo\\_esina@mail.ru](mailto:margo_esina@mail.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017  
Accepted 07.04.2017

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 30% населения мира имеет риск развития йододефицитных заболеваний, в том числе 500 млн людей, проживающих в регионах с тяжёлым йодным дефицитом и высокой распространённостью эндемического зоба. Около 20 млн человек имеют умственную отсталость из-за дефицита йода [1]. Около 20% населения живет в йодэндемичных регионах, где не проводится достаточная йодная профилактика (к ним относятся и Россия). Среднее потребление йода в России составляет 40—80 мкг/день при рекомендуемой дозе 150 мкг, т. е. в 2—3 раза ниже физиологических потребностей. Рекомендуемая потребность в йоде при беременности составляет 200 мкг/день (ВОЗ) [2].

Частота бесплодных браков составляет 10—15% (данные ВОЗ) и не имеет тенденции к снижению [1, 3]. Бесплодие продолжает оставаться важной демографической, социальной и психологической проблемой. По разным источникам, распространенность нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) у женщин, страда-

ющих бесплодием, колеблется в интервале 2,48—38,3% [1, 3]. Частота гипотиреоза в структуре тиреоидных нарушений у женщин с бесплодием достигает 78,4%. Частота гипотиреоза в популяции репродуктивного возраста колеблется в пределах 2—4%. Общая распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет 0,2—2%, субклинического — 7—10% среди женщин и 2—3% среди мужчин. В группе женщин старшего возраста распространенность всех форм гипотиреоза достигает 12% и более [1, 3].

Распространенность гипотиреоза среди беременных составляет 2% [4].

Репродуктивная система женщины состоит из взаимосвязанных структурных элементов: гипоталамуса, гипофиза, яичников, других органов-мишеней, обеспечивающих реализацию генеративной функции, в том числе щитовидной железы.

Главная функция щитовидной железы — обеспечение организма тиреоидными гормонами: трийодтиронином (Т3) и тироксином, или тетрайодтиронином (Т4).

Функция щитовидной железы находится в тесной взаимосвязи с системой гипоталамус—гипофиз—яичники благодаря наличию общих центральных механизмов регуляции [1, 3]. Таковыми механизмами являются надгипоталамические структуры, действующие посредством нейростероидов, нейротрансмиттеров и нейропептидов, и гипоталамус, влияющий на нижележащие звенья системы эндокринной нейрорегуляции посредством рилизинг-гормонов. Половая и тиреоидная системы регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза: фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ), пролактином (ПРЛ) и тиреотропным гормоном (ТТГ). Передняя доля гипофиза находится под контролем таламо-гипоталамо-корковой системы. Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ) стимулирует образование не только ТТГ, но и пролактина. Поэтому нарушение баланса в гипофизарно-тиреоидной системе приводит к изменению синтеза пролактина и гонадотропинов [1, 3, 5].

Контроль деятельности щитовидной железы, синтеза и секреции Т3 и Т4 осуществляется с помощью ТТГ и ауторегуляции. ТТГ — гликопротеидный гормон, состоящий из 2 субъединиц: альфа и бета. ТТГ синтезируется в базофильных клетках аденогипофиза [1, 3, 5]. Синтез ТТГ регулируется ТРГ и по принципу обратной отрицательной связи уровнем гормонов щитовидной железы (свободными Т3 и Т4) [1, 3, 5]. Последний вариант регуляции происходит за счет эффектов Т3 на специфические ядерные рецепторы в тиреотрофах [1, 3]. Уровень тиреоидных гормонов влияет и на гипоталамическую продукцию ТРГ [1, 3, 5].

ТРГ стимулирует образование ТТГ в гипоталамусе, а тот в свою очередь стимулирует образование тиреоидных гормонов. При достижении тироцитов ТТГ взаимодействует с рецепторами клеточной мембраны. Взаимодействие ТТГ с мембранным рецептором приводит к активации аденилатциклазного каскада, в результате которого индуцируются функции тироцита, такие как захват молекул йода, синтез тиреоглобулина и высвобождение Т3 и Т4 [1, 6].

ЛГ, ФСГ и ТТГ являются сложными гликопротеидами, состоящие из альфа- и бета-субъединиц. Структура альфа-субъединицы одинакова у всех гормонов, а бета-субъединица специфична для каждого гормона. Бета-субъединица определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую или тиреотропную активность, однако только после соединения с альфа-субъединицей. Структурное сходство гормонов может свидетельствовать о наличии их общего предшественника в процессе эволюции [1, 4—6].

На тесную взаимосвязь щитовидной железы и репродуктивной системы указывает и возникновение тиреоидной патологии после родов, частота которой, по данным J. Nikolai и соавт., составляет 11,3%. Так, кастрация приводит к значительному снижению секреции тироксина, а заместительная терапия эстрогенами способствует ее нормализации [4].

Тиреоидные гормоны тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) влияют на интенсивность обмена веществ и энергии, они усиливают поглощение кислорода клетками и тканями, стимулируют распад гликогена, тормозят его синтез, влияют на жировой обмен. Особенно важно влияние тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Увеличивая чувствительность рецепторов сердечно-сосудистой системы к катехоламинам, тиреоидные гормоны учащают ритм сердечных сокращений и способствуют повышению артериального давления. Тиреоидные гормоны необходимы для нормального развития и функционирования центральной нервной системы, их дефицит в антенатальный период приводит к развитию кретинизма.

Тироксин стимулирует обмен веществ, ускоряет биохимические реакции, оказывает влияние на все органы, поддерживает нормальный тонус нервной системы. Гормон тироксин оказывает влияние на активность адреналина и холинэстеразы, на водный обмен, регулируя реабсорбцию жидкости в почечных канальцах, влияет на клеточную проницаемость, белковый, жировой и углеводный обмен, на уровень окислительных процессов в организме, основной обмен, гемопоэз [7, 8].

Патология щитовидной железы может вызвать такие нарушения в репродуктивной системе, как преждевременное или позднее половое созревание, аменорея, ановуляция, бесплодие, галакторея вследствие гиперпролактинемии, невынашивание беременности. Любое длительное нарушение функции щитовидной железы влияет на деятельность репродуктивной системы вплоть до прекращения выполнения последней генеративной функции [1, 7]. При первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла выявлены у 33—80% больных [4]. Существует мнение, что первичный гипотиреоз сопровождается нарушениями менструального цикла по типу гипоменструального синдрома или аменореи. Однако ряд исследователей указывают на первичный гипотиреоз как одну из наиболее частых причин полименореи [4].

Эстрогены оказывают на щитовидную железу стимулирующее действие путем повышения тропности тиреотрофов гипофиза к тиролиберину [1, 7]. При гипотиреозе, наоборот, происходит снижение чувствительности тиреотрофов, что может привести к вторичному гипотиреозу у женщин с недостатком эстрогенов, например, при естественной и хирургической менопаузе, синдроме истощенных яичников, синдроме резистентных яичников [1].

Некоторые экспериментальные работы свидетельствуют о наличии в яичнике рецепторов к ТТГ и Т3, что подтверждает возможность прямого влияния тиреоидных нарушений на стероидо- и оогенез [1].

Патология щитовидной железы — самое распространенное эндокринное заболевание. У женщин оно встречается в 10—17 раз чаще, чем у мужчин. Особенностью течения заболеваний щитовидной железы у женщин являются манифестация в молодом возрасте,

тяжелое течение, развитие осложнений в отсутствие лечения [1]. Наиболее тяжелые йоддефицитные заболевания связаны с нарушением репродуктивной функции, а также развиваются перинатально: эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности, вторичная гиперпролактинемия [1].

Гипотиреоз — симптомокомплекс, возникающий при значительном ограничении поступления в организм тиреоидных гормонов щитовидной железы [2]. Синдром гипотиреоза был впервые описан в 1873 г. В. Галлом [цит. по: 7].

### Классификация и этиология гипотиреоза

В основе гипотиреоза может лежать множество причин. Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз.

При первичной форме процесс, приводящий к развитию гипотиреоза, локализуется непосредственно в щитовидной железе (врожденный дефект развития щитовидной железы, уменьшение объема ее функционирующей ткани после операции/воспаления, разрушения радиоактивным йодом или опухолью и т. д.). На долю первичного гипотиреоза приходится подавляющее большинство случаев данного синдрома.

Если снижение функции ЩЖ происходит из-за нехватки или отсутствия стимулирующего влияния тиреотропного гормона или тиреотропин-рилизинг-гормона, то речь идет о вторичном и третичном гипотиреозе гипофизарного или гипоталамического генеза соответственно (в настоящее время эти формы нередко объединяют в одну — вторичный гипотиреоз) [7].

Ниже приведена клиническая классификация синдрома гипотиреоза.

#### I. Первичный гипотиреоз

1. Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз):

- аплазия;
- гипоплазия.

2. Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы:

- послеоперационный гипотиреоз;
- пострadiационный гипотиреоз;
- гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит);
- гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ЩЖ;
- гипотиреоз на фоне новообразований щитовидной железы.

3. Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

- эндемический зоб с гипотиреозом;
- спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов щитовидной железы на различных биосинтетических уровнях);
- медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других препаратов);
- зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате упо-

требления пищи, содержащей избыточные вещества.

#### II. Гипотиреоз центрального генеза

1. Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ (или вторичный).

2. Гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ-рилизинг-фактора (или третичный).

III. Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов

#### 1. Периферический гипотиреоз:

— генерализованная резистентность к гормонам щитовидной железы;

— частичная периферическая резистентность к тиреоидным гормонам;

— инактивация циркулирующих Т3 и Т4 или ТТГ.

### Степень тяжести гипотиреоза

1. Субклинический (уровень ТТГ повышен, но Т4 нормальный)

2. Манифестный (уровень ТТГ повышен, Т4 понижен, есть клинические проявления гипотиреоза):

— компенсированный медикаментозно (ТТГ в пределах нормы);

— декомпенсированный.

3. Тяжелый гипотиреоз (осложненный).

Согласно некоторым исследованиям, наиболее важным изменением при гипотиреозе является уровень глобулина, связывающего половые стероиды, который при гипотиреозе снижается [1]. Также гиподисфункция щитовидной железы приводит к нарушению процессов синтеза, транспорта, метаболизма и эффектов половых гормонов. При гипотиреозе снижается восприимчивость яичников к гонадотропинам, происходит нарушение периферического метаболизма эстрогенов: вместо обычного пути метаболизма через 2-гидроксилирование и образование активных катехолэстрогенов происходят 16-гидроксилирование и синтез эстриола, наименее активной фракции эстрогенов. Эстриол не обеспечивает «качественной» обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов, что приводит к ановуляции, дисфункциональным маточным кровотечениям или к гипогонадотропной аменорее при выраженном гипотиреозе [1].

Хроническая ановуляция способствует усилению синтеза и секреции яичниковых андрогенов. Снижение концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, приводит к увеличению количества свободного биологически активного тестостерона. С этим связано частое сочетание гипотиреоза и гирсутизма [1].

При длительно существующем гипотиреозе развивается вторичная гиперпролактинемия: при снижении концентрации тиреоидных гормонов в крови по принципу отрицательной обратной связи возрастает количество ТТГ, а также и ТРГ. В свою очередь ТРГ стимулирует образование не только ТТГ, но и ПРЛ. Дефицит Т3 нарушает образование дофамина, нужного для пульсового выделения рилизинг-фактора ЛГ. Вторичная гиперпролактинемия может проявляться олигоопсо-

менореей, аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Сочетание первичного гипотиреоза с гиперпролактинемическим гипогонадизмом называется синдромом Ван Вика—Росса—Геннеса. Длительная стимуляция аденогипофиза приводит к гипертрофии тиреотрофов и пролактотрофов, в результате чего образуется «вторичная» аденома гипофиза. При заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается и может развиваться синдром «пустого турецкого седла». Распространенность гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе составляет 25—88% [1, 5—7].

Наиболее часто гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита. У значительного числа (60%) женщин с гипотиреозом имеются нарушения менструального цикла по типу меноррагии, полименореи, менометроррагии [1, 4].

Субклинический гипотиреоз диагностируют при повышенном уровне ТТГ и нормальном — Т4св. По мнению одних авторов, у женщин с бесплодием, у которых выявлен субклинический гипотиреоз, после терапии L-тироксинотерапией наступала беременность, по мнению других — субклинический гипотиреоз не влияет на наступление беременности у женщин с бесплодием, а по мнению третьих — вопрос о терапии субклинического гипотиреоза должен решаться индивидуально [1].

Некоторые исследования показывают, что у пациенток с тиреоидными нарушениями выше средняя продолжительность бесплодия и частота выкидышей. Пациентки, у которых базальный уровень ТТГ был ниже 2,5 мЕд/л, а ТРГ-стимулированный уровень ТТГ менее 20 мЕд/л, чаще наблюдались в эндокринологических клиниках в группе небеременевших женщин [1].

Неоднозначно значение антител к щитовидной железе (АТ-ЩЖ) в генезе бесплодия и невынашивания беременности на ранних сроках. АТ-ЩЖ могут обнаруживаться и у здоровых людей, при этом у женщин в 5—10 раз чаще, чем у мужчин, что объясняется большей распространенностью аутоиммунных заболеваний среди женщин [1, 9]. У женщин репродуктивного возраста встречаемость классических АТ-ЩЖ (АТ к тиреоглобулину — АТ-ТГ и к тиреоидной пероксидазе — АТ-ТПО) достигает 5—10%. Под носительством АТ-ЩЖ понимают выявление последних на фоне нормальной структуры и функции ЩЖ. Согласно некоторым исследованиям, носительство АТ-ЩЖ вне беременности несет риск развития гипотиреоза, а во время беременности повышает частоту самопроизвольных выкидышей у женщин без нарушения функции ЩЖ [1]. Однако авторы других исследований не нашли связи между повышенными уровнями АТ-ЩЖ и спонтанными выкидышами у женщин репродуктивного возраста [1]. В связи с отсутствием единого мнения о роли анти-тиреоидных антител в качестве маркеров бесплодия и невынашивания беременности существует несколько гипотез:

1. Женщины с повышенным титром анти-тиреоид-

ных антител имеют субклинический гипотиреоз, способствующий снижению фертильности и приводящий к невынашиванию беременности.

2. Анти-тиреоидные АТ — маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не непосредственная причина невынашивания беременности.

3. Анти-тиреоидные АТ — периферические маркеры нарушений функции Т-клеток, связанных с недостаточностью или дефектом Т-супрессоров и усилением влияния Т-хелперов на В-лимфоциты, выражающимся в превращении последних в плазматические клетки с образованием антител.

4. Аутоиммунные заболевания ЩЖ приводят к тому, что женщины-носительницы антител беременности в старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания (согласно данным исследований, титр анти-тиреоидных АТ достигает пика к 31—35 годам и снижается к 36—40 годам) [1].

Однако все авторы сходятся во мнении, что риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без антител в 2—4 раза, поэтому носительницам АТ-ТПО требуется специальное наблюдение гинеколога на этапе планирования беременности [1, 3]. Диагностировать аутоиммунный тиреоидит можно только при наличии триады признаков: снижения концентрации Т4, диффузных изменений структуры ЩЖ, выявленных на УЗИ, повышенных титров АТ-ЩЖ [1].

Аутоиммунные тиреопатии могут способствовать формированию аутоиммунных поражений других эндокринных желез, в том числе и в репродуктивной системе (синдром истощения яичников, эндометриоз). Например, помимо нейроэндокринных причин ановуляции, в патогенезе бесплодия важную роль может играть аутоиммунное поражение яичников. Вследствие аутоиммунных процессов появляются аутоантитела к гранулезным и тека-клеткам, препятствующие созреванию фолликула, овуляции и нормальному функционированию желтого тела [1]. Диагностировать аутоиммунное поражение яичников можно путем определения циркулирующих антител к антигенам яичника — гранулезной, текальной оболочкам и к клеткам желтого тела, а также выявления при биопсии яичников лимфоцитарной инфильтрации с «гнездами» плазматических клеток и значительным уменьшением или отсутствием примордиальных фолликулов [1]. Так как часто встречается сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ у женщин с эндокринной этиологией бесплодия, а все аутоиммунные процессы имеют общность происхождения, то возможно наличие аутоиммунного генеза бесплодия у женщин-носительниц анти-тиреоидных антител. В пользу этой теории говорит частое сочетание аутоиммунных тиреопатий с бесплодием неясного генеза [1].

В настоящее время все большее распространение получают вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Женщины со стимулированной беременно-



стью представляют собой группу риска по развитию осложнений: высокой частоты невынашивания (25%), многоплодия (20%), угрозы преждевременных родов [1]. Течение и развитие индуцированной беременности отличаются от физиологических высокими концентрациями стероидных гормонов, которые вырабатываются гиперстимулированными желтыми телами, отмечается повышение в 5—10 раз концентрации эстрогенов, прогестерона, оксипрогестерона капроната (17-ОПК), андрогенов яичникового и надпочечникового происхождения, высокие уровни хорионического гонадотропина (ХГЧ). Поэтому при ведении I триместра индуцированной беременности необходимо тщательно контролировать гормональный статус [1]. Нормальное функционирование ЩЖ в программах ВРТ очень важно, так как отмечена высокая частота носительства АТ-ЩЖ у женщин с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. По данным последних исследований, уровень ТТГ выше у женщин с низким качеством ооцитов и неудачными попытками программ ВРТ в анамнезе. По мнению некоторых авторов, уровень ТТГ определяет прогноз эффективности программ ВРТ и свидетельствует о важной роли тиреоидных гормонов в физиологии ооцитов [1]. На ранних сроках индуцированной беременности после ЭКО происходит выраженное повышение ТТГ и снижение концентрации свободного Т4 у женщин с АТ-ТПО по сравнению с женщинами без АТ. На основании этого можно прийти к выводу, что на фоне индуцированной беременности у женщин с АТ-ЩЖ происходит снижение компенсаторных возможностей ЩЖ [1, 3].

Стимуляция суперовуляции, проводимая в программах ЭКО для получения максимального числа ооцитов, приводит к гиперэстрогемии. Последняя в свою очередь через несколько звеньев приспособительных реакций (повышение продукции тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени, связывание дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов, следовательно, снижение фракций свободных Т3 и Т4) способствует повышению уровня ТТГ. Все вышеперечисленное ведет к гиперстимуляции ЩЖ, которая вынуждена задействовать свои резервные возможности. Поэтому у женщин с индуцированной беременностью и АТ-ЩЖ даже без нарушения функции ЩЖ имеется риск развития гипотироксинемии. Таким образом, одна из главных задач для акушеров-гинекологов и эндокринологов — выявление нарушения функции ЩЖ еще на этапе планирования беременности [1].

Во время беременности происходят дополнительная стимуляция щитовидной железы и потенцирование дефицита йода в организме матери и плода [1, 3].

Беременность и роды у женщин с гипофункцией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранним токсикозом, гестозом (54,5%), хронической внутриутробной гипоксией плода (22,7%), дискоординацией родовой деятельности (35,2%), преждевременными родами (18,2%), угрозой прерывания беременно-

сти [10].

У новорожденных от матерей с патологией ЩЖ возможно развитие перинатальной энцефалопатии, анемии, внутриутробной гипотрофии, наиболее часто происходит поражение центральной нервной системы — гидроцефалия, микроцефалия, функциональные нарушения эндокринной системы — врожденный гипотиреоз, тиреотоксикоз [10].

Механизмами, стимулирующими щитовидную железу и приводящими к недостатку йода, являются:

1. Гиперпродукция хорионического гонадотропина.

Во время беременности структурное сходство ХГЧ, продуцируемого плацентой, и ТТГ (одинаковые альфа-субъединицы, разные бета-субъединицы) способствует дополнительной стимуляции щитовидной железы [1, 2, 10], вследствие чего повышается уровень Т4 и по принципу отрицательной обратной связи снижается ТТГ. У 18—20% беременных наблюдается снижение ТТГ ниже нормы в I триместре беременности [1, 10]. Во II и III триместрах беременности уровень ТТГ возвращается к норме (0,4—4,0 МЕ/л) [1, 10].

2. Повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина.

Эстрогены, продукция которых возрастает во время беременности, стимулируют синтез в печени ТСГ, который является основным транспортным белком для тиреоидных гормонов. Увеличение продукции ТСГ приводит к уменьшению свободных биологически активных фракций гормонов, это обуславливает дополнительную стимуляцию щитовидной железы [1, 9, 10].

3. Увеличение почечного кровотока, клубочковой фильтрации и почечного клиренса, приводящее к усилению экскреции йода [1, 4].

4. Изменение метаболизма тиреоидных гормонов у матери в связи с началом функционирования фетоплацентарного комплекса, трансплацентарный переход йода к плоду [1, 2, 10].

До образования собственной щитовидной железы у плода (а по данным некоторых исследований, и на более поздних сроках беременности) его потребность в тиреоидных гормонах обеспечивается частично проникающими через плаценту гормонами матери. С 12-й недели беременности (после начала функционирования у плода собственной щитовидной железы) поступающий в организм беременной йод используется для синтеза тиреоидных гормонов плода [1, 9, 10].

Последние два механизма могут привести к относительному дефициту йода в организме матери [2, 9].

Большое значение в метаболизме йода и тиреоидных гормонов играют плацентарные дейодиназы. В частности, в плаценте содержится значительное количество дейодиназы 3-го типа, трансформирующей Т4 в реверсивный Т3, Т3 — в Т2 (дийодтирозин), т. е. превращающей тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Главная функция дейодиназы 3-го типа — снижение концентрации Т3 и Т4 в крови у плода и обеспечение плода дополнительным количеством

йода за счет дейодирования йодтиронинов беременной. В случае дефицита йода происходит дейодирование тиреоидных гормонов беременной за счет возрастания активности дейодиназы 3-го типа, что позволяет обеспечить йодом плод [1, 9, 10]. Учитывая дополнительный расход гормонов матери в этом случае, возрастает потребность организма матери в тиреоидных гормонах и происходит дополнительная стимуляция щитовидной железы беременной [1, 9, 10].

Таким образом, тиреоидные гормоны необходимы для физиологического течения беременности: помимо вышеперечисленного, они участвуют в развитии трофобласта, в закладке почти всех систем органов эмбриона, в развитии и становлении функций головного мозга [2]. Как гонадотропины, так и тироксин (Т4) нужны для нормального развития бластоцисты [1, 9, 10].

Диагностика гипотиреоза проста, доступна и конкретна. Она подразумевает определение уровня ТТГ и Т4, однако некоторые авторы считают целесообразным сначала определять только уровень ТТГ и при его повышении проводить дальнейшие исследования. При повышении ТТГ до 4—10 ммоль/л и нормальном уровне Т4св, принято говорить о субклиническом гипотиреозе, при повышении ТТГ до 4—10 ммоль/л и снижении Т4 диагностируют манифестный гипотиреоз. При повышении ТТГ свыше 10 ммоль/л, как правило, сразу диагностируют манифестный гипотиреоз. Некоторые авторы считают необходимым проводить скрининг на гипотиреоз из-за разнообразия клинических проявлений гипотиреоза или, наоборот, его бессимптомного течения [4, 6—8].

В группу риска по развитию гипотиреоза следует отнести женщин, у которых:

- 1) есть в семейном анамнезе:
  - заболевания ЩЖ;
  - пернициозная анемия;
  - сахарный диабет;
  - первичная надпочечниковая недостаточность;
- 2) есть в анамнезе:
  - нарушения функции ЩЖ в прошлом;
  - зоб;
  - операции на ЩЖ или терапия радиоактивным йодом-131;
    - сахарный диабет;
    - витилиго;
    - пернициозная анемия;
    - лейкотрихия (преждевременное поседение волос);
  - прием лекарственных препаратов (карбонат лития, препараты йода — амиодарон, контрастные агенты, йодид калия в супрафизиологических дозах, келп);
- 3) выявлены при лабораторном исследовании:
  - гиперхолестеринемия;
  - гипонатриемия;
  - анемия;
  - повышение уровней КФК и ЛДГ;
  - гиперпролактинемия [6, 7].

Другие авторы считают нецелесообразным проводить скрининг на гипотиреоз при бесплодии из-за низкой частоты гипотиреоза.

Для диагностики аутоиммунного поражения ЩЖ проводят исследование на наличие АТ-ТГ и АТ-ТПО, однако некоторые авторы считают целесообразным проводить скрининг только уровня АТ-ТПО, поскольку изолированное носительство АТ-ТГ наблюдается редко [1, 3].

Кроме лабораторного метода диагностики, используют инструментальный: УЗИ щитовидной железы, изотопную сцинтиграфию, тонкоигольную аспирационную биопсию [6—8].

Если в процессе обследования женщины, планирующей беременность, выявлены нарушение функции ЩЖ или увеличение ее объема, необходимо направить ее на консультацию эндокринолога, который после дообследования ставит окончательный диагноз и назначает лечение [1, 3].

При гипотиреозе любой этиологии показана заместительная терапия L-тироксином. Дозировка подбирается индивидуально. L-тироксин — золотой стандарт лечения гипотиреоза, это современный, точно дозированный препарат, по структуре идентичный тироксину человека. Это позволяет поддерживать стойкий эутиреоз при его приеме 1 раз в день. L-тироксин обладает высокой биодоступностью (более 80%), имеет длительный период полужизни (7 сут), стимулирует физиологическую продукцию тироксина при регулярном применении и относительно недорог [1, 3]. Существует точный критерий компенсации гипотиреоза — уровень ТТГ, который показывает качество компенсации гипотиреоза в течение 2—3 мес, что позволяет легко использовать L-тироксин в течение длительного периода времени. Кроме того, этот препарат обеспечивает очень высокое качество жизни. L-T4 следует принимать натощак, в одно и то же время суток, с интервалом 4 ч до или после приема других препаратов или БАД [1, 3, 6—8].

При манифестном гипотиреозе L-T4 назначают из расчета 1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела. Целью заместительной терапии первичного гипотиреоза является поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5—1,5 мМЕ/л. Целью заместительной терапии вторичного гипотиреоза является поддержание нормальных значений концентрации тироксина в крови, на уровне верхней трети нормальных значений для этого показателя [1, 3, 6, 7]. Пациентки с первичным гипотиреозом после лечения по поводу болезни Грейвса, как показывают некоторые исследования, чувствуют себя лучше при назначении больших доз тироксина, когда уровень ТТГ оказывается в интервале 0,1—0,5 мМЕ/л [1, 3].

Вопрос о лечении субклинического гипотиреоза до сих пор остается открытым.

Некоторые авторы советуют проводить лечение субклинического гипотиреоза в случае повышенных уровней АТ-ТПО или при увеличении ЩЖ в объеме, при концентрации ТТГ более 10 мЕд/л, присутствии

хотя бы одного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, при планировании пациенткой в ближайшее время беременности, при бесплодии по причине овуляторной дисфункции или невынашивания, при наступившей беременности [1, 3]. Вопрос о лечении субклинического гипотиреоза в других случаях, кроме вышеперечисленных, решается индивидуально. Доза L-T4 при субклиническом гипотиреозе вне беременности ниже, чем при манифестном, и составляет около 1 мкг на 1 кг массы тела. Контроль уровня ТТГ проводят 1 раз в 6—12 мес.

При беременности потребность в тиреоидных гормонах возрастает на 50%, поэтому дозу L-T4 рекомендуют увеличить на 50 мкг/сут сразу, как только диагностирована беременность, в случае компенсированного гипотиреоза. При гипотиреозе, выявленном во время беременности, сразу назначают 2,3 мкг на 1 кг массы и при манифестном, и при субклиническом течении [1, 3, 6, 7]. Критериями адекватной заместительной терапии во время беременности являются низконормальный уровень ТТГ (менее 2,2 мМЕ/л) и высоконормальный уровень Т4св. Контроль уровня ТТГ и Т4св. проводят каждые 8—10 нед. После родов дозу L-тироксина снижают до обычной заместительной (1,6—1,8 мкг на 1 кг массы тела)[1—3, 9].

Во время беременности и лактации, а также на этапе планирования беременности необходимо назначать всем женщинам йодид калия в дозировке 200 мкг/сут как профилактику йоддефицитных состояний [1—3, 6—8].

Гипофункция щитовидной железы оказывает очень неблагоприятное воздействие на систему репродукции женщин и может привести к таким патологическим состояниям, как нарушение менструального цикла, овариальная дисфункция, бесплодие, невынашивание беременности. Поэтому скрининг на нарушения функции щитовидной железы необходим при планировании беременности, обследовании по поводу наступившей беременности, а также при обследовании бесплодных пар.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Перминова С.Г., Ибрагимова М.Х., Назаренко Т.А., Каширова Т.В., Фадеев В.В. Бесплодие и гипотиреоз. *Проблемы женского здоровья*. 2008; 3 (2): 65-75.

2. Фадеев В.В. Современные принципы диагностики и лечения гипотиреоза. *Земский врач*. 2010; (2): 13-6.
3. Мельниченко Г.А. (ред.). *Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Методическое пособие для врачей*. М.: Эндокринологический научный центр РАМН; 2003.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. *Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010: 151-62.
5. Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Акушерство: Учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016: 814-23.
6. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. *Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 17-30; 58-81; 160-9.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 113-43.
8. Варламова Т.М., Соколова М.Ю. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы. *Гинекология*. 2004; 6 (1): 23-6.
9. Перминова С.Г. Гипотиреоз и нарушения репродуктивной функции женщины. *Гинекология*. 2006; 8 (1): 21-6.
10. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности. *Акуш. и гин*. 2003; (5): 30-5.

#### REFERENCES

1. Perminova S.G., Ibragimova M.Kh., Nazarenko T.A., Kashirova T.V., Fadeyev V.V. Infertility and hypothyroidism. *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2008; 3 (2): 65-75. (in Russian)
2. Fadeyev V.V. Modern principles of diagnosis and treatment of hypothyroidism. *Zemskiy vrach*. 2010; (2): 13-6. (in Russian)
3. Mel'nichenko G.A. (Ed.). *Syndrome of Hypothyroidism in Internist Practice: A Manual for Physicians. [Sindrom gipotireoza v praktike internista: Metodicheskoye posobiye dlya vrachey]*. Moscow: Endokrinologicheskij nauchnyy tsentr RAMN; 2003. (in Russian)
4. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Unintention of Pregnancy: A Guide for Practicing Doctors. [Nevynashivaniye beremennosti: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2010: 151-62. (in Russian)
5. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. *Obstetrics: Textbook. [Akusherstvo: Uchebnik]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016: 814-23. (in Russian)
6. Gilyazutdinov I.A., Gilyazutdinova Z.Sh. *Neuroendocrine Pathology in Gynecology and Obstetrics: A Guide for Doctors. [Neyroendokrinnaya patologiya v ginekologii i akusherstve: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: MEDpress-inform; 2006: 17-30; 58-81; 160-9. (in Russian)
7. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeyev V.V. *Endocrinology. [Endokrinologiya]*. 2nd Ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 113-43. (in Russian)
8. Varlamova T.M., Sokolova M.Yu. Female reproductive health and thyroid function deficiency. *Ginekologiya*. 2004; 6 (1): 23-6. (in Russian)
9. Perminova S.G. Hypothyroidism and violations of the reproductive function of women. *Ginekologiya*. 2006; 8 (1): 21-6. (in Russian)
10. Mel'nichenko G.A., Lesnikova S.V. Features of the functioning of the thyroid gland during pregnancy. *Akush. i gin*. 2003; (5): 30-5. (in Russian)

Поступила 21.03.2017  
Принята к печати 07.04.2017