



Наукова стаття

ЖУРНАЛ SCITECHNOL

Антиоксиданти покращують кількість бластоцистів і показники виношування у пацієнток із тиреоїдитом Хашимото, що пройшли процедуру екстракорпорального запліднення

Йоханнес Вогатські (Johannes Wogatzky)^{1*}, Біргіт Шешінгер (Birgit Schechinger)¹, Дітмар Шпіцер (Dietmar Spitzer)² і Ніколас Херберт Зех (Nicolas Herbert Zech)

Анотація

При використанні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) аутоімунні захворювання щитовидної залози часто є загальним супутнім захворюванням. Гіпотиреоз, викликаний аутоімунним тиреоїдитом, може негативно вплинути на репродуктивну функцію і вагітність. Тиреоїдит Хашимото (ТХ) є найбільш поширеним аутоімунним захворюванням щитовидної залози (АЗЩЗ). Вважається, що пацієнтам з ТХ, що проходять ЕКЗ / ПІВС з використанням довгого протоколу, може бути корисною загальна терапевтична концепція. Ми порівняли результати двох різних терапевтичних схем для пацієнтів з ТХ в нашій клініці лікування безпліддя і порівняли результати для пацієнтів без тиреоїдиту, що використовують МДР. Рівень ТСГ був скоригований до менш ніж 2 мкМО/мл, використовуючи L-тироксин за потреби. Супутні препарати від часу проколу ооцитів включали щоденне введення фрагміну (далтепарін) і ацетилсаліцилової кислоти (АСК), а також преднізолону у збільшених дозах. Одній групі пацієнтів з ТХ (група 1, n = 56) додатково вводили фолієву кислоту у високих дозах, іншій групі (група 2, n = 50, далі у тексті - група, що отримувала добавку) альтернативно вводили мікроелементний препарат, що містить селен, фолієву кислоту у високих дозах, вітаміни, антиоксиданти і залізо. Ми порівняли кількість ооцитів, частоту запліднення, швидкість утворення бластоцистів і показники виношування між цими двома групами. Крім того, результати МДР обох груп були зіставлені з результатами МДР пацієнтів без ТХ, в межах тієї ж вікової групи. Ми спостерігали значне збільшення швидкості утворення бластоцистів і значне зростання показників виношування у пацієнтів, що отримували добавку. Їм також потребувались менші кількості L-тироксину для досягнення оптимального рівня ТСГ. Результати для пацієнтів, що отримували добавку, відповідали середнім даним здорових пацієнтів без ТХ, що проходять ЕКЗ у нашій клініці.

Ключові слова

Аутоімунний тиреоїдит; ЕКЗ / ПІВС; викидень; бластоцисти; безперервна вагітність; антиоксидантна харчова добавка.

Вступ

Тиреоїдит Хашимото (ТХ) - це аутоімунне захворювання щитовидної залози (АЗЩЗ), що призводить до хронічного запалення через появу аутоантитіл, спрямованих проти тиреопероксидази (ТПО) (іноді також проти тиреоглобуліну (ТГ) і рецептора ТСГ (ТСГ-Р)), з подальшим руйнуванням тканини щитовидної залози Т-лімфоцитами.

*Відповідальний автор: Йоханнес Вогатські, Центри ЕКЗ ім. проф. Зеха, Брегенс, Roemerstrasse 2, 6900 Bregenz, Austria, тел.: +43-664-2843996; E-mail: j.wogatzky@ivf.at

Отримано: 20 червня 2013 року Прийнято: 08 жовтня 2013 року
Опубліковано: 15 жовтня 2013 року

ТХ - це найбільш розповсюджений аутоімунний розлад у людей. Він виявляється приблизно у 5-10% від загальної кількості населення, причому у жінок - в 2-5 разів частіше, ніж у чоловіків. Частота ТХ навіть вища у пацієнток клінік для хворих на безпліддя (до 25%). ТХ є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку [1]. На початку захворювання можливий період гіпертиреозу внаслідок прогресуючої деструкції тканини щитовидної залози, що викликає пошкодження цілісності щитовидних фолікулів. Проте, кінцевим станом захворювання є гіпотиреоз, який часто пов'язаний з жіночим безпліддям.

Причинами розладу є різні екологічні фактори, які викликають аутоімунні реакції у генетично схильних осіб, хоча точні механізми залишаються неясними [2]. Як повідомлялося, важкі вірусні інфекції можуть виникати на початку захворювання. Крім того, інші аутоімунні захворювання або ендокринні порушення, а також забруднення навколишнього середовища, пестициди, ксеногормони і багато інших хімічних речовин з передбачуваним впливом на імунну систему здатні викликати напад захворювання [2-4]. Крім того, декілька досліджень виявили підвищений окислювальний стрес (ОС) при ТХ, що був визначений завдяки підвищеному перекисному окисленню ліпідів та / або зниженню антиоксидантного статусу [5].

Багато жінок з дисфункцією щитовидної залози страждають від недостатності репродуктивної функції і збільшення частоти викиднів [6,7]. Враховуючи той факт, що для зачаття, безперервної вагітності та здорових родів необхідні різні тонкі взаємодії гормонів і компонентів імунної системи, це не дивно. ТХ, по суті, знижує народжуваність і репродуктивну функцію багатьма різними способами.

Нещодавно Монтелеоне та співавт. [8] продемонстрували, що показники запліднення, якості ембріона і вагітності були нижчими у пацієнток ЕКЗ з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози, і припустили, що присутність антигиреоїдних антитіл у фолікулах яєчника може зіграти вирішальну роль у жіночому безплідді. Вітеліновий шар і тканина щитовидної залози, схоже, поділяють подібні антигени. Вважається, що антигиреоїдні антитіла змінюють репродуктивну функцію шляхом прямої дії на вітеліновий шар, хоріонічні гонадотропіні рецептори людини та інші плацентарні антигени [9].

У пацієнтів з первинним гіпотиреозом часто розвивається гіперпролактинемія, згубна для дозрівання яйцеклітини. Гіперпролактинемія викликається при ТХ за допомогою різних механізмів. По-перше, у відповідь на гіпотиріозизм виникає компенсаторне збільшення вивільнення центрального тиреотропін-рилізинг гормону гіпоталамусу, що призводить до стимуляції секреції пролактину (ПРЛ). На додаток до цього, зменшується виведення ПРЛ із системної циркуляції [10,11]. Також відомі інші причини підвищення рівня ПРЛ при гіпотиреозі [12].

Порушення менструального циклу часто зустрічаються у жінок з гіпотиреозом [13], їх тяжкість пов'язана з рівнями ТСГ у сироватці крові [14]. Ці порушення, як вважається, обумовлені зміною в пульсуючому вивільненні гонадотропіну, з одного боку, і недостатністю тироксину, що веде до обмеженої лютеїнізації, з іншого.

Крім того, був виявлений ряд інших біохімічних характеристик, пов'язаних з ТХ. По-перше, у пацієнтів часто виявляють підвищені рівні гомоцистеїну (гіпергомоцистеїнемія), що викликано зниженням печінкового реметилювання гомоцистеїну в метіонін [15,16].

По-друге, пацієнти мають підвищений ризик дефіциту вітаміну D [17]. Крім того, ТХ часто пов'язаний зі зниженням рівня заліза, вітаміну B12 і фолієвої кислоти, навіть коли пацієнти є еутиреоїдними [16,18]. Часто дефіцит селену [19-21] або цинку [22] збільшує уразливість до ОС, порушуючи дозрівання ооцитів. Всі ці особливості (окремо) були вважаються важливими факторами ризику порушення фертильності.

Іншим чинником, що сприяє проблемам з фертильністю у пацієнтів, які страждають від ТХ, є те, що пацієнти з ТХ частіше хворіють на ендометріоз [23,24], синдром полікістозу яєчників (СПЯ) [6,25], а також мають підвищений ризик передчасного порушення функції яєчників (ПФЯ) і дострокового викидня [23]. ПФЯ може викликатись і самою імунною системою. Використовуючи модель дослідження на мишах, Маталон та співавт. [26] виявили, що аутоімунітет з гіперактивною імунною функцією призводить до ранньої репродуктивної недостатності.

Викидень може залежати від гіперкоагуляції і ендотеліального пошкодження судин.

Системне запалення, яке спостерігається при аутоімунних захворюваннях, модулює тромботичні реакції шляхом пригнічення фібринолізу, що активує прокоагулянти і пригнічує антикоагулянти [27]. Деякими з основних особливостей здатності до гіперкоагуляції, викликані запаленням, є індукція цитокінами експресії тканинного фактора (ТФ), ендотеліальна дисфункція, пригнічення сигнального каскаду протеїну С і гальмування фібринолізу [27-32].

Нарешті, існує ризик гіпотиреозу на пізніх термінах вагітності, навіть якщо у пацієнок встановлений еутиреоз на ранніх термінах вагітності. Це пов'язано з тим, що потреби щитовидної залози у матері зростають під час вагітності, але не можуть бути задоволені [33]. Разом із зміною ниркового кліренсу, пов'язаного з підвищеною екскрецією йоду, зростання рівня плацентарної йодтиронін деїодинази типу 3 (D III) і збільшення рівня ТЗГ (тироксин-зв'язуючого глобуліну) з наступними більш низькими рівнями вільного T4 можуть призвести до серйозного гіпотиреозу. Це може призвести до акушерських ускладнень під час вагітності, таких як викидень, анемія, гестаційна гіпертонія, відшарування плаценти, передчасні пологи і післяпологова кровотеча [6]. Гіпотиреоз під час вагітності також підвищує ризик розвитку у новонароджених, переведених до інтенсивної терапії, в основному через синдром дихальних стресу [34]. Крім того, діти піддаються ризику поганих показників неврологічного розвитку [35].

Дані про показники запліднення, імплантації і вагітності, як і раніше, є суперечливими для жінок з аутоімунним захворюванням щитовидної залози [8,36,37]. Однак існує тісний зв'язок між викиднем і присутністю аутоантитіл [6].

Через це, ми припустили, що пацієнтам з ТХ, що проходять ЕКЗ / ППВС, може бути корисний широкий терапевтичний підхід, що охоплює широкий спектр чинників, пов'язаних з ТХ, які погіршують показники репродуктивної функції і ранньої вагітності. Це включає ТСГ вище норми (<2 мкО/мл, оптимальний ТСГ: 0.5-1 мкО/мл) і коригування ПРЛ до початку стимуляції, активна антикоагуляція (гепарин та АСК) з дня захоплення ооцитів (ОПУ) і далі, імунну модуляцію з використанням селену (100-200 мкг) і стероїдів у разі необхідності (до 15 мг/д).

Цікаво, що в останні роки широко обговорюється застосування мультивітамінів / мінеральних добавок у здорових за іншими показниками пацієнок для поліпшення результату ЕКЗ / ППВС. Кілька перспективних досліджень показали, що це може мати позитивний вплив [38-40].

Проте, обговорення мали і свої протиріччя. На цей час - наскільки нам відомо - це перше дослідження, в якому аналізується вплив дієтичних добавок на результати ЕКЗ у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом.

Враховуючи, що пацієнти з ТХ піддаються підвищеному ризику недостачі ряду поживних мікроелементів, як описано вище, і що ОС, як обговорювалось, приймає участь у розвитку захворювання, ми припустили, що на додаток до широкої терапевтичної концепції, визначеної вище, додавання відповідних антиоксидантних дієтичних добавок (мультивітамін, фолієва кислота, залізо, цинк, селен без йоду) до раціону жінок з аутоімунним тиреоїдитом, що проходять терапію МДР, може мати позитивний вплив на результат лікування.

Матеріали і методи

Пацієнти

До цього дослідження (січень – липень 2011 року) було залучено 106 жінок з ТХ у анамнезі, що відвідували центр ЕКЗ ім. проф. Зеха. Учасниць рандомізували у групи; 50 жінок отримували мікроелементну добавку, що містить дієтичний препарат (Fertilovit®FTHY, Таблиця 1) з селеном, фолієвою кислотою у високих дозах, вітамінами В, вітаміном D, антиоксидантами та залізом замість лише фолієвої кислоти. Була отримана письмова згода усіх учасниць цього дослідження. Контрольна група з 56 жінок отримувала тільки фолієву кислоту (5 мг/д). Середній вік пацієнок у групі, що отримувала добавку, становив 36.1 років та 36.7 років у групі, що не отримувала добавку.

Графік гормональної стимуляції і прийому препаратів

Стимуляцію проводили з використанням довгого протоколу [41]. Рівень ТСГ був скорегований до стимуляції до менш ніж 2 мкМО/мл, використовуючи L-тироксин у разі необхідності. Харчові добавки вводились від початку гормональної стимуляції. Супутня терапія для пацієнтів з ТХ з моменту захоплення ооцитів включала щоденне введення дальтепарину (2500 МО/д) і АСК (100 мг/д), а також преднізолон в збільшеній дозі (7.5 мг-15 мг/д).

Таблиця 1: Вміст Fertilovit® F^{THY}. Всім пацієнткам рекомендувалось приймати одну капсулу на добу.

Вміст	На 1	На 100 г	% РДІ*
Енергетична цінність	389 кДж (0.94 ккал)	903 кДж (218 ккал)	
Білки	0.041 г	9.5 г	
Жири	0.035 г	8.6 г	
Вуглеводні	0.06 г	13.86 г	
Вітамін С	100 мг	23.203 г	125
Вітамін Е	15 мг	3.48 г	125
Вітамін В1	4 мг	9.28 г	364
Вітамін В2	4.5 мг	1.044 г	321
Пантотенова кислота	18 мг	4.177 г	300
Вітамін В6	5.4 мг	1.253 г	386
Вітамін В12	9 мкг	2 мг	360
Фолієва	800 мкг	186 мг	400
Вітамін D	5 мкг	1.16 мг	100
Ніацин	17 мг	3.944 г	106
Біотин	180 мкг	42 мг	360
Цинк	2.25 мг	522 мг	50
Магній	100 мг	23.203 г	26
Залізо	7.5 мг	1.740 г	54
Селен	100 мкг	23 мг	181
Коензим Q10	20 мг	4.641 г	-

*% від рекомендованої добової дози (відповідно до нормативів ЄС)

Отримання ооцитів, запліднення, культивування ембріонів та оцінка якості ембріонів

Ооцити отримали шляхом проколу яєчників під седативним знеболуванням через 36 годин після введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Вони були запліднені з використанням інтрацитоплазматичного введення сперматозоїда (ПВС) або інтрацитоплазматичної ін'єкції морфологічно нормального сперматозоїда (ПМНС) [42]. Запліднені ембріони були ідентифіковані за наявністю двох пронуклеусів (2PN). Засівання ембріонів проводили в глобальному середовищі (LifeGlobal, Онтаріо, Канада) з додаванням сироваткового альбуміну людини (HSA LifeGlobal, Онтаріо, Канада) в чотирьох ямкових планшетах (Nunc / S, Роскід, Данія) і інкубували (інкубатор Hera Cell Incubator 240 CO2) протягом 5 днів до перенесення ембріона. На 5-й день оцінювали якість ембріонів за методикою Гарднер та співавт. [43]. Бластоцисти зі ступенем розширення 2, 3, 4 і 5 і з А-класифікацією щодо внутрішньої клітинної маси і трофектодерми, або комбінацією класифікацій А і В визначали як вищі бластоцисти.

Для оцінки результатів лікування ми порівняли кількість ооцитів, частоту запліднення, швидкість утворення бластоцистів, частоту настання вагітності і показник безперервної вагітності між двома групами і з середніми результатами для здорових пацієнтів, що проходять ЕКЗ. Частота вагітності (ЧВ) визначалася за допомогою рівнів бета-ХГЧ у сечі через 14 днів після ТЕ. Показник безперервної вагітності (ПБВ) визначався як спостереження серцебиття плода за допомогою ультразвуку через 6-8 тижнів після ТЕ. Різниця в показниках запліднення, бластоцистів і вагітності оцінювали, використовуючи критерій хі-квадрат Пірсона. Порівняння між групами нормально розподілених змінних оцінювалися за допомогою Т-критерію Стьюдента.

Результати

Результати цього дослідження представлені в Таблицях 2 і 3. Незважаючи на відсутність відмінностей між двома групами щодо кількості отриманих ооцитів і здатності до запліднення, спостерігалось значне збільшення кількості бластоцистів (Таблиця 2) у групі, що отримувала добавку. Крім того, пацієнтам у групі, що отримувала добавку, потребувалася менша кількість L-тироксину для досягнення цільового значення ТСГ (p<0.01). Крім того, у групі, що отримувала добавку, також спостерігалось значне підвищення показника безперервної вагітності, що визначався як спостереження серцебиття плода (Таблиця 2) після ТЕ. Частота настання вагітності також була дещо (не достовірно) вищою. Ці дані щодо пацієнтів, що отримували добавку, відповідають результатам ЕКЗ для пацієнтів без ТХ (Таблиця 3).

Обговорення

Незважаючи на невелику кількість пацієнтів, це дослідження показує, що пацієнти з хронічним лимфоцитарним тиреоїдитом, що проходять ЕКЗ, отримують значну користь від більш широкої терапевтичної концепції в рамках терапії МДР. Харчові добавки з комбінацією поживних мікроелементів, в тому числі селену і вітамінів (без йоду) є помітно корисними з точки зору кількості бластоцистів на 5-й день культивування ембріонів. Враховуючи подібне число отриманих ооцитів і більшу кількість вищих бластоцистів, ці дані показують, що додавання поживних мікроелементів збільшує здатність ооцитів розвинути до стадії бластоцистів.

Іншим важливим аспектом є виявлення вищого показника безперервної вагітності після перенесення ембріонів пацієнткам, що отримували добавку, незважаючи на відсутність істотного розходження у частоті вагітностей.

Таблиця 2: Порівняння даних у групі, що отримувала добавку, і контрольній групі пацієнтів з ТХ.

	Група, що отримувала добавку	Група, що не отримувала добавку	р-значення
Кількість пацієнтів	50	56	
ІМТ (кг/м ²) (середн.) +/- s.d.	22.3 +/-4.2	22.7 +/-3.7	p.s.
Вік на момент початку стимуляції (роки) (середн.) +/- s.d.	36.1 +/- 3.5	36.7 +/- 4.2	p.s.
Доза L-Тироксину, необхідна для коригування (мкг)	66.2 +/- 31.9	86.5 +/- 38.5	<0.01 **
Період стимуляції (дні) (середн.) +/- s.d.	11.6 +/-1.41	11.4 +/-1.8	p.s.
Стимулююча доза (МО)	2484 +/-891.5	2592 +/-924	p.s.
Кількість отриманих ооцитів (середн.) +/- s.d.	11.1 +/- 6.7	10.9 +/- 6.2	p.s.
Кількість зрілих ооцитів М II (середн.) +/- s.d.	9.08 +/- 5.6	8.78 +/- 6.1	p.s.
Показник запліднення %	73.7	76.3	p.s.
Кількість бластоцистів %	48.6	38.5	<0.01 **
Кількість вищих бластоцистів %	27.2	30.5	p.s.
Перенесені ембріони (середн.) +/- s.d.	1.72 +/- 0.53	1.68 +/-0.60	p.s.
Частота вагітностей (ЧВ) %	48.0	39.3	p.s.
Показник безперервної вагітності (ПБВ) %	44.0	32.1	<0.05 *

s.d: Стандартне відхилення

*р-значення<0.05; **р-значення<0.01; ***р-значення<0.001

p.s. – не визначалось

Таблиця 3: Порівняння результатів ЕКЗ у пацієнтів з ТХ, що отримували добавку, та пацієнтів без ТХ, 2011 р., однакова вікова категорія.

Пацієнти без ТХ (контрольна група)	Пацієнти, що отримували добавку	р-значення
Кількість пацієнтів	274	50
Вік на момент початку стимуляції (роки) (середн.) +/- s.d.	36.1 +/- 3.1	36.1 +/- 3.5
Кількість отриманих ооцитів (середн.) +/- s.d.	11.6 +/- 6.0	11.1 +/- 6.7
% ооцитів М II	81.0	83.0
Показник запліднення %	72.0	73.7
Кількість бластоцистів %	49.9	48.6
Частота вагітностей (ЧВ) %	51.2	48.0
Показник безперервної вагітності (ПБВ) %	42.9	44.0

s.d: Стандартне відхилення.

*р-значення<0.05; **р-значення<0.005; ***р-значення<0.001

p.s. – не визначалось

Таким чином, ми припускаємо, що це пов'язано або з покращенням активності ембріона або поліпшенням внутрішньоутробного середовища. Обидва з цих факторів можуть зменшити ризик ранніх абортів. Насправді, як уже зазначалося вище, існує сильний зв'язок між ТХ, невдалою імплантацією та (рецидивуючою) втратою плоду [6].

Вторинним ефектом є те, що пацієнти, які отримували дієтичну добавку, потребували меншу кількість L-тироксину для досягнення цільових рівнів ТСГ, що є бажаним результатом, оскільки це понижує ризик побічних ефектів у пацієнтів, таких як порушення ритму серця, безсоння або гіпертонія.

Механізм цих змін наразі невідомий і не є предметом цього дослідження. Тим не менше, слід зазначити кілька критичних аспектів мікроелементів, що, можливо, натякають на можливі механізми дії. Одним з мікроелементів з істотним впливом на функції щитовидної залози, безсумнівно, є йод. У той час як його достатнє споживання є критично важливим для нормальної функції щитовидної залози, було виявлено, що у жінок з аутоімунним тиреоїдитом більш високі концентрації йоду можуть також мати згубні наслідки. Аутоімунний тиреоїдит погіршується при надлишковому споживанні йоду [44], у той час як у кількох дослідженнях були зареєстровані покращення, коли вміст йоду в раціоні пацієнтів був низьким [45-47].

Було визначено кілька інших мікроелементів, необхідних для нормального обміну гормонів щитовидної залози. Серед них, перш за все, слід зазначити залізо і селен. Дефіцит цих елементів може помітно обмежити функцію щитовидної залози. Дефіцит заліза погіршує синтез гормонів щитовидної залози, зменшуючи активність гема-залежної тиропероксидази [48]. Ердал та співавт. [49] показали, що базальні рівні заліза у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом були значно нижчими в порівнянні з контрольною групою.

У фізіологічних умовах щитовидна залоза зберігає високі концентрації селену і експресує багато відомих білків, що містять селено-цистеїн, які необхідні для (ін)активації гормонів щитовидної залози, відповідальних за нормальний розвиток, ріст і обмін речовин. Крім того, селено-цистеїн часто зустрічається в каталітичному центрі ферментів, що захищають щитовидну залозу від ОС [50]. Було встановлено, що адекватне харчування, багате на селен, є важливим для ефективного синтезу і метаболізму тиреоїдних гормонів, і захищає щитовидну залозу від пошкодження надмірного впливу йодиду. Різні дослідження показують інші позитивні види впливу селену у пацієнтів з ТХ, такі як модуляція імунної системи за допомогою зменшення титрів антитіл щитовидної залози [19,51]. Також повідомлялось про позитивний вплив селену під час вагітності в плані скорочення запальної активності щитовидної залози [52].

Нещодавно було продемонстровано, що рівні GSH у пацієнтів з ТХ є помітно нижчими в порівнянні з контрольною групою. Навіть при тому, що шляхи аутоімунного тиреоїдиту повністю не вивчені, було встановлено, що ОС є додатковим важливим фактором, що сприяє [53,54], а дисбаланс ROS / антиоксидантів може відповідати за спектр симптомів ТХ.

Тим часом, висока сприйнятливості ооцитів до ROS є добре відомою. ROS погіршує мембрану і заважає синтезу білка, а також продукуванню енергії, а також пов'язаний з різними проблемами під час вагітності [54]. Кілька досліджень показали, що у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом збільшилися рівні ОС і зменшилися рівні антиоксидантів [5]. Дане дослідження показує, що додавання антиоксидантів є корисним для пацієнтів з ТХ. Крім того, дослідження за участю 115 пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози показало, що ця категорія пацієнтів також має підвищений ризик дефіциту вітаміну В12 [18].

Разом із фолієвою кислотою і вітаміном В6, вітаміном В12 є критично важливим для належного метаболізму гомоцистеїну.

Дефіцит вітаміну В12 також вважається фактором, що провокує аутоімунні захворювання, і може спостерігатися у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом [17]. Враховуючи, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з безпліддям і викиднями [55], ця проблема має велике значення.

Висновок

Хоча точні механізми ТХ залишаються неясними, пацієнтам з ТХ, що проходять лікування безпліддя (ЕКЗ/ ПІВС), є вочевидь корисним прийом дієтичної добавки, що містить селен, залізо, вітаміни і антиоксиданти, на додаток до інших підтримувальних препаратів, таких як АСК, далтепарін і преднізолон. Цей терапевтичний режим обумовлює помітне покращення показників вагітності і зменшення потреби у L-тироксині.

Література

1. Холловелл Дж.Г., Стелінг Х.В., Фландерс В.Д., Ханнон В.Х., Гюнтер Е.В та співавт. (2002) Сироватковий ТСГ, Т(4) і антитіла щитовидної залози у населення Сполучених Штатів (1988 -1994 рр.): Національне дослідження в сфері охорони здоров'я і харчування (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87: 489-499.
2. Дунтас Л.Х (2011) Екологічні фактори та аутоімунітет щитовидної залози. *Ann Endocrinol (Париж)* 72: 108-113.
3. Хібенова М, Хрда П, Прочазкова Дж, Стейскал В, Стерзл І (2010) Роль екологічних факторів при аутоімунному тиреоїдиті. *Neuro Endocrinol Lett* 31: 283-289.
4. Шан З.І, Лі І.С, Ванг З.І, Джін І, Гуан Х.Х та співавт. (2005) Вплив різних обсягів споживання йоду на поширеність гіпотиреозу в 3 округах у Китаї. *Chin Med J (Engl)* 118: 1918-1920.
5. Ростамі Р, Агхасі М.Р, Мохаммаді А, Ноурооз-Задех Дж (2013) Посилений окислювальний стрес при тиреоїдиті Хашимото: взаємозв'язок із біомаркерами функції щитовидної залози. *Clin Biochem* 46: 308-312.
6. Поппе К, Велкенієрс Б, Гліноєр Д (2008) Роль аутоімунітету щитовидної залози для репродуктивної функції та вагітності. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4: 394-405.
7. ван ден Боогаард Е, Віссенберг Р, Ланд Дж.А, ван Вели М, ван дер Пост Дж.А та співавт. (2011) Значення (суб)клінічної дисфункції щитовидної залози і аутоімунітету щитовидної залози до зачаття і на ранніх термінах вагітності: систематичний огляд. *Hum Reprod Update* 17: 605-619.
8. Монтелеоне П, Паррїні Д, Фавіана П, Карлетті Е, Касароса Е та співавт. (2011) Жіноче безпліддя, пов'язане з аутоімунітетом щитовидної залози: гіпотеза щодо фолікул яєчників. *Am J Reprod Immunol* 66: 108-114.
9. Твіг Г, Шіна А, Амітал Х, Шонфелд І (2012) Патогенез безпліддя і невиношування вагітності при аутоімунітеті щитовидної залози. *J Autoimmun* 38: J275-J281.
10. Прабхакар ВК, Девіс Дж.Р (2008) Гіперпролактинемія. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22: 341-353.
11. Серрі О, Чік КЛ, Ур Е, Езат С (2003) Діагностика та лікування гіперпролактинемії. *СМАЖ* 169: 575-581.
12. Девіс Дж.Р, Лінам ТС, Франклін Дж.А, Догерті К, Шеппард М.С (1986) Тгі-йодтиронін і фенітоїн знижують посилені пролактином рівні РНК в культурі клітин гіпофіза щурів. *J Endocrinol* 109: 359-364.
13. Джоші Дж.В, Бхандаркар СД, Чадха М, Балайя Д, Шах Р (1993) Порушення менструального циклу і лактації може передувати дисфункції щитовидної залози або зобу. *J Postgrad Med* 39: 137-141.
14. Крассас Г.Е, Понтікідес Н, Калцас Т, Пападопулу П, Паунковіч Дж, та співавт. (1999) Порушення менструального циклу при гіпотиреозі. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 655-659.
15. Франчіні М (2006) Гемостатичні зміни при захворюваннях щитовидної залози: гемостаз і тромбоз. *Hematology* 11: 203-208.
16. Лін Х.П, Ванг І.П, Чен Х.М, Куо І.С, Ланг М.Дж та співавт. (2013) Істотний зв'язок між гематиною недостатністю і високим рівнем гомоцистеїну в крові з синдромом печі ння в роті. *J Formos Med Assoc* 112: 319-325.

- 17.Тамер Г, Арік С, Тамер І, Коксерт Д (2011) Відносний дефіцит вітаміну D при тиреоїдиті Хашимото. *Thyroid* 21: 891-896.
- 18.Несс-Абрамоф Р, Набріскі Д.А, Браверман Л.Е, Шіло Л, Вайс Е та співавт. (2006) Поширеність і оцінка дефіциту вітаміну B12 у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитовидної залози. *Am J Med Sci* 332: 119-122.
- 19.Гергнер Р, Гасніер Б.С, Дітріх Дж.В, Кребс Б, Ангствурм М.В (2002) Додавання селену у раціон пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом зменшує концентрацію антитіл пероксидази щитовидної залози. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1687-1691.
- 20.Іборра А, Паласіо Дж., Мартінез П (2005) Окислювальний стрес і аутоімунна відповідь у безплідних жінок. *Chem Immunol Allergy* 88: 150-162.
- 21.Вілсон К. (2011) Функція щитовидної залози: Нове керівництво для діагностики та лікування захворювань щитовидної залози під час вагітності. *Nat Rev Endocrinol* 7: 559.
- 22.Ертек С, Сісеро АФ, Каглар О, Ердоган Г (2010) Відносини між рівнями цинку у сироватці крові, гормонів щитовидної залози і об'єму щитовидної залози після успішного додавання йоду у раціон. *Hormones (Athens)* 9: 263-268.
- 23.Абаловіч М, Мітелберг Л, Алламі К, Гутієррез С, Алкараз Г, та співавт. (2007) Субклінічний гіпотиреоз та аутоімунітет щитовидної залози у безплідних жінок. *Gynecol Endocrinol* 23: 279-283.
- 24.Герхард І, Беккер Т, Еггерт-Круссе В, Клінга К, Руннебаум Б (1991) Функція щитовидної залози та яєчників у безплідних жінок. *Hum Reprod* 6: 338-345.
- 25.Янссен ОЕ, Мехлмауер Н, Хан С, Оффнер А.Х, Гертнер Р (2004) Висока поширеність аутоімунного тиреоїдиту у хворих з синдромом полікістозу яєчників. *Eur J Endocrinol* 150: 363-369.
- 26.Маталон С.Т, Бланк М, Леві І, Сарп Х.Дж, Арад А та співавт. (2003) Патогенна роль анти-тиреоглобулінових антитіл для вагітності: дані по активній моделі імунізації у мишей. *Hum Reprod* 18: 1094-1099.
- 27.Дальбек Б. (2012) Коагуляції і запалення - постійні супутники у здоров'ї і хворобі. *Semin Immunopathol* 34: 1-3.
- 28.Таддеї С, Карачіо Н, Вірдіс А, Дардано А, Версарі Д, та співавт. (2006) Системне запалення низького ступеню викликає дисфункцію ендотелію у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5076-5082.
- 29.Есмон К.Т, Есмон Н.Л (2011) Зв'язок між судинними функціями і тромбозом. *Annu Rev Physiol* 73: 503-514.
30. Ксю Дж, Лупу Ф, Есмон К.Т (2010) Запалення, вроджений імунітет і згортання крові. *Hemostaseologie* 30: 5-6.
- 31.Есмон К.Т (2005) Взаємозв'язок між запаленням і коагуляцією. *Bt J Haematol* 131: 417-430.
- 32.Ардоін С.П, Шанахан Дж.С, Пісескі Д.С (2007) Роль мікрочасток у запаленні і тромбозу. *Scand J Immunol* 66: 159-165.
- 33.Гліноер Д, Ріахі М, Грюн Дж.П, Кінтхаерт Дж (1994) Ризик субклінічного гіпотиреозу у вагітних з безсимптомними аутоімунними захворюваннями щитовидної залози. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 197-204.
- 34.Кейсі Б.М, Даше Дж.С, Уеллс К.Е, Макінтайр Д.Д, Бірд В та співавт. (2005) Субклінічний гіпотиреоз і наслідки для вагітності. *Obstet Gynecol* 105: 239-245.
- 35.де Ескобар Г.М, Обрегон М.Дж, дел Рей ФЕ (2004) Материнські гормони щитовидної залози на ранніх термінах вагітності і розвиток мозку у плода. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18: 225-248.
- 36.Негро Р, Формосо Г, Коппола Л, Пресіче Г, Мангієрі Т та співавт. (2007) Еутиреоїдні жінки з аутоімунним захворюванням, що проходять процедури допоміжного запліднення: роль аутоімунітету і функції щитовидної залози. *J Endocrinol Invest* 30: 3-8.
- 37.Чжонг І.П, Йінг І, Ву Х.Т, Чжоу К.К, Ксю І.В та співавт. (2012) Зв'язок між антитиреоїдними антитілами і наслідками для вагітності після запліднення *in vitro* і перенесення ембріонів. *Int J Med Sci* 9: 121-125.
38. Озкая М.О, Назіроглу М (2010) Мультивітаміни і мінеральні добавки модулюють окислювальний стрес і рівень антиоксидантів в сироватці крові та фолікулярній рідині у жінок, що проходять екстракорпоральне запліднення. *Fertil Steril* 94: 2465-2466.
39. Агравал Р, Берг Е, Галлахер А.М, Батлер Л, Венкатакрішнан Р та співавт. (2012) Проспективне рандомізоване дослідження декількох мікроелементів у субфертильних жінок, яким проводиться індукція овуляції: пілотне дослідження. *Reprod Biomed Online* 24: 54-60.
- 40.Грасскі Д, Зіріах Б.С, Бухлінг К.Дж (2012) Вплив мікроелементних добавок на фертильність у жінок: систематичний огляд. *Arch Gynecol Obstet* 285: 1463-1471.
- 41.Зех Н.Х, Лежене Б, Пуісан Ф, Вандерсвальмен С, Зех Х та співавт. (2007) Перспективні оцінки оптимізованого часу для вибору одного ембріона для перенесення: День 3 проти дня 5. *Fertil Steril* 88: 244-246.
- 42.Вандерсвальмен П, Хімер А, Рубнер П, Бах М, Нейер А та співавт. (2008) Розвиток бластоцистів після відбору сперми при сильному збільшенні пов'язаний з розміром і кількістю ядерних вакуолів. *Reprod Biomed Online* 17: 617-627.
- 43.Гарднер Д.К, Лейн М, Стівенс Дж, Шленкер Т, Шолькрафт В.Б (2000) Показник бластоцистів впливає на імплантацію та результат вагітності: на шляху до перенесення одного бластоцисту. *Fertil Steril* 73: 1155-1158.
- 44.Бергі Х (2010) Надлишок йоду. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24: 107-115.
- 45.Рувхоф С, Дрексхаге Х.А (2001) Йод і аутоімунне захворювання щитовидної залози на тваринних моделях. *Thyroid* 11: 427-436.
- 46.Чіхакова Д, Шарма Р.Б, Фейрвезер Д, Афанасьєва М, Роуз Н.Р (2004) Тваринні моделі для дослідження аутоімунного міокардиту та аутоімунного тиреоїдиту. *Methods Mol Med* 102: 175-193.
- 47.Schumm-Draeger PM (2004) Йод і аутоімунітет щитовидної залози. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 98: 73-76.
- 48.Ціммерманн М.Б, Кьорле Дж (2002) Вплив дефіциту заліза і селену на метаболізм йоду і щитовидної залози: біохімія і актуальність для здоров'я населення. *Thyroid* 12: 867-878.
- 49.Ердал М, Сахін М, Хашімі А, Уккая Г, Кутлу М та співавт. (2008) Рівні мікроелементів у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото та субклінічним гіпотиреозом. *Biol Trace Elem Res* 123: 1-7.
- 50.Тріггіані В, Тафаро Е, Джагулі В.А, Сабба К, Реста Ф, та співавт. (2009) Роль йоду, селену та інших мікроелементів для функції і порушень щитовидної залози. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 9: 277-294.
- 51.Дунгас Л.Х, Мантзу Е, Кутрас Д.А (2003) Наслідки шестимісячного лікування селенометіоїном у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом. *Eur J Endocrinol* 148: 389-393.
- 52.Негро Р, Греко Г, Мангієрі Т, Пеззаросса А, Даззі Д та співавт. (2007) Вплив додавання селену на функції щитовидної залози після пологів у вагітних з аутоантитілами тиропероксидази. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1263-1268.
- 53.Ердамар Х, Демірчі Х, Яман Х, Ербіл М.К, Якар Т та співавт. (2008) Вплив гіпотиреозу, гіпертиреозу та їх лікування на параметри окислювального стресу і антиоксидантний статус. *Clin Chem Lab Med* 46: 1004-1010.
- 54.Бертон Г.Дж, Жоньо Е (2011) Окислювальний стрес. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25: 287-299.
- 55.Лершбаум Е, Обермайер-Піетш Б (2012) Вітамін D і фертильність: систематичний огляд. *Eur J Endocrinol* 166: 765-778.

Догори

Приналежність автора

¹Центри ЕКЗ ім. проф. Зеха, Брегенс, Roemerstrasse 2, 6900 Bregenz, Austria

²¹Центри ЕКЗ ім. проф. Зеха, Зальцбург, Innsbrucker Bundesstrasse 35, 5020 Salzburg, Austria