

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИИ МАРКАЗИ ВА  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**ХЕГАЙ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

**АУТОИММУН ТИРЕОИДИТЛИ АЁЛЛАРДА РЕПРОДУКТИВ  
БУЗИЛИШНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИНИ КЛИНИК-  
ИММУНОЛОГИК АСОСЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2017**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси  
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по  
медицинским наукам  
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on medical  
sciences**

**Хегай Ольга Александровна**

Аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив бузилишини олиб  
бориш тактикасини клиник-иммунологик асослаш..... 3

**Хегай Ольга Александровна**

Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения женщин с  
нарушением репродуктивной функции и аутоиммунным тиреоидитом. 25

**Hegay Olga Aleksandrovna**

Clinical and immunological substantiation of conducting tactics of women  
with infringement of reproductive disorders and autoimmune  
thyroiditis..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 51

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИИ МАРКАЗИ ВА  
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**ХЕГАЙ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

**АУТОИММУН ТИРЕОИДИТЛИ АЁЛЛАРДА РЕПРОДУКТИВ  
БУЗИЛИШНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИНИ КЛИНИК-  
ИММУНОЛОГИК АСОСЛАШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Босишга рухсат этилди: 09.12.2017  
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.  
Шартли босма табағи 1 нашр босма табағи 1. Тиражи 100.  
Буюртма: № 120  
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.**

**ТОШКЕНТ – 2017**

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Тиб149 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.  
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус,инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ҳамда “ZiyoNet” Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:** **Исмаилова Гули Амниджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Асатова Мунира Мирюсуповна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Уразметова Манса Дмитриевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
**Қаттаҳоджаева Махмуда Хамдамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация химояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Тиб.50.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060., Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган ). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_кунни тарқатилди.  
(2017 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_даги \_\_\_\_\_рақамли реестр баённомаси).

**Т. У. Арипова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раисит.ф.д., профессор

**З. С. Камалов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби т.ф.д., профессор

**А. А. Исмаилова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий қошидаги илмий семинар раиси,т.ф.д.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (06.12.2017)

Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент.– 2016. – №3. – С.64-67. (14.00.00 - №17)

- 12.Хегай О.А., Исмаилова Г.А. Клинико-иммунологическая характеристика женщин страдающих нарушением репродуктивной функции и аутоиммунным тиреоидитом //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент.- 2016. - №3-4. -С.13-15. (14.00.00 - №14)
- 13.Хегай О.А. Особенности функционального состояния яичников у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в стадии эутиреоза и принципы восстановления репродуктивной функции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. -2016. -№4. – С.107-110. (14.00.00 - №3)
- 14.Хегай О.А., Исмаилова Г.А. Этиопатогенетические факторы развития нарушения репродуктивной функции у женщин // Инфекция, фармакология, иммунитет. Ташкент. -2016.-№6. -С.78-83. (14.00.00 - №15)

## II бўлим (II часть; II part)

- 15.Хегай О.А. Особенности гипофизарно-яичниковой системы при аутоиммунном тиреоидите у пациенток с нарушением репродуктивной функции // Международный научный журнал «Молодой ученый». Казань. – 2014.–№18 (77). – С. 175-178.
- 16.Хегай О.А. Возможности коррекции гормонального и иммунного дисбаланса у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и нарушением репродуктивной функции // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем». Асрахань - 2016.– С.8-15.
- 17.Хегай О.А. Функциональное состояние репродуктивной системы у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в стадии тиреотоксикоза // Материалы 70-Международной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицинской науки». Самарканд. – 2016. – С.279.
- 18.Хегай О.А. Особенности иммунного статуса у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и нарушением репродуктивной функции // Республиканская научно-практическая конференция «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения. Ташкент. – 2016. – С. 310-311.
- 19.Хегай О.А. Программа прогнозирования невынашивания беременности при аутоиммунном тиреоидите // Патент № DGU 03510. – Ташкент, 2016.

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Қалқонсимон без касалликлари репродуктив фаолиятининг бузилиш сабаблари орасида этакчи ўринни эгаллайди. Дунёда қалқонсимон без касалликларининг умумий тарқалганлик даражаси 10-15 % ни ташкил қилади, улардан 7 %-14 % ни эса гипотиреозга тўғри келади. Гипотиреозни келтириб чиқарувчи бирламчи сабаб аутоиммун тиреоидитдир (АИТ). ЖССТ маълумотларига кўра аутоиммун тиреоидит репродуктив ёшидаги 5-26 % аёлларда, 13-20 % эса хомиладор аёлларда учрайди.

Аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив фаолиятнинг бузилиши оқибатида хомиланинг ривожланмаслиги ва уни эрта тушиб қолиши, бепуштлиқнинг ривожланиши муҳим тиббий ва социал муаммолардан бирига айланди. Аутоиммун тиреоидитда турли экзоген ва эндоген омиллар, шу жумладан, ирсий омиллар, эндокрин аъзолар касалликлари, ноқулай экологик омиллар ва аралаш омиллар иштироки кузатилган. Ушбу омилларнинг таъсир даражаси ва ролининг етарлича ўрганилмаганлиги АИТ муаммосининг долзарблигини белгилайди. Шунингдек, мазкур патологияда иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғини, цитокинлар мақоми ўзгаришларини аниқлаш касалликни эрта ташхислаш, замонавий даволаш усуллари қўллаш ва профилактика чора-тадбирларини янада такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мустақиллик йилларида республикамизда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида, жумладан она ва бола соғлигини мустаҳкамлаш, оналар ва болалар ўлимини камайтириш борасида салмоқли натижалар олинди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд эди. Улар орасида репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган экстрагенитал касалликларни аниқлаш, айниқса, АИТ билан касалланган аёллардан ногиронлик билан туғилиши мумкин бўлган болаларни аввалдан аниқлаш, даволаш ва олдини олиш ҳам муҳимдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болалиқни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш» белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган АИТ касаллигини кўпайишига сабаб бўладиган омилларни камайтириш ва қалқонсимон без касалликлари асоратларини олдини олишдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2013 йил 12 мартдаги «2013-2017 йиллар мобайнида ногиронлар туғилишининг олдини олиш учун туғма

ва ирсий касалликларни эрта аниқлаш давлат дастури тўғрисида»ги 1935-сон Қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги 4947-сон Қарори билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича ҳаракатлар Стратегияси» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда АИТ патогенезида турли цитокинларнинг иштироки юзасидан карама-қарши клиник ва экспериментал маълумотлар кўпайиб бормоқда. Муаллифлар аутоиммун жараён пайдо бўлиши ва кечишида иммун тизим хужайравий ва гуморал бўғинлари иштироки борасида бир-бирига зид бўлган маълумотларни келтиришади, бунинг сабабини касаллик босқичларининг патогенези етарли даражада тадқиқ қилинмаганлиги билан изоҳлаш мумкин (Гатаулина Р.Г., 2001; Андреева А.В. ва ҳаммуал., 2011). Бу эса иммунитетнинг гуморал ва хужайравий бўғин кўрсаткичлари ўзгариши хусусиятларини касаллик босқичларига қараб аниқлашни тақозо этади. (Diez J.J. et. al., 2003; Юнусов А.А., 2014). Цитокинлар маҳсулоти динамикаси, қоннинг иммунокомпетент хужайралари ва уларнинг ўзаро алоқадорлигини аниқлаш бугунги кунда АИТ патогенези ҳақидаги маълумотларни тўлиқ билишга, репродуктив фаолият ўзгаришларини олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишга имкон беради.

АИТ ва репродуктив фаолият ўзгаришлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликнинг патогенетик механизмлари ҳақида тадқиқотлар деярли йўқдир. Клиник тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, АИТ ли пациентлар менструал цикли ва овуляцияси бузилиши механизмларини тўлиқ билмаслик, фертиллиқни тиклаш борасида аниқ протоколларнинг йўқлиги ҳомила тушиши даражасининг ортиши ва бепуштликни ривожланишига олиб келади (Jones R.L. et al., 2004; Fang Y., 2008; Юнусов А.А., 2014).

Ҳозирги кунда бепуштлик патогенези ва ҳомиланинг тушишида қалқонсимон без хужайраларига қарши антитиреоид антитаначаларнинг ўрни борасида яқдиллик мавжуд эмас. Кўплаб муаллифларнинг фикрича, антитиреоид антитаначалар кўрсаткичи юқори бўлган аёлларда ҳомилдорлик ривожланишининг ўз-ўзидан эрта муддатларда тўхтаб қолиш хавфи бундай кўрсаткичсиз аёлларга қараганда 2-4 барабар юқорирок, шу сабабли тиреопероксидазага қарши антитанача (ТПА) ташувчи аёллар ҳомилани эрта йўқотувчилар гуруҳини ташкил этади, шу боис улар ҳомилдорликни режалаштирганлариданоқ акушер-гинеколог назоратида бўлишлари зарур (Юхновец А.А., 2004; Abalovich M. et al., 2007). Бошқа тадқиқотчиларнинг фикрича АИТ ни башоратлаш ва даволаш динамикасини

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**  
**Список опубликованных работ**  
**List of published works**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хегай О.А., Асатова М.М., Воитова Г.А. Особенности функционального состояния яичниковой и тиреоидной систем у женщин с бесплодием // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. – 2013. – №3. – С. 68-69. (14.00.00 - №14)
2. Хегай О.А., Асатова М.М. Дисфункция яичников: этиология, патогенез // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. – 2014. – №4. – С.4-5. (14.00.00 - №14)
3. Хегай О.А. Роль гиперпролактинемии в формировании нарушений менструального цикла // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. – 2014. – №4. – С.15-16. (14.00.00 - №14)
4. Хегай О.А., Асатова М.М. Функциональное состояние щитовидной железы у пациенток с нарушением репродуктивной функции // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2015. – №1. – С. 108-111. (14.00.00 - №3)
5. Хегай О.А., Асатова М.М., Джалалов У.Д., Насирова Г.У. Применение доплерографии в диагностике аутоиммунных состояний щитовидной железы // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент. – 2015. – №1. – С. 66-69. (14.00.00 - №3)
6. Heday O.A. The relationship between immune and endocrine abnormalities in women with reproductive dysfunction and autoimmune thyroiditis // European Science Review. Vienna. – 2016. – №1-2. – P. 124-126. (14.00.00 - №19)
7. Heday O.A., Asatova M.M. Estimation of efficiency two protocols of correction of autoimmune thyroiditis in patients with reproductive dysfunction // European Science Review. Vienna. -2016. -№1-2. -P.40-43.(14.00.00 - №19)
8. Хегай О.А., Асатова М.М., Шаикрамова Н.Х. Влияние методов коррекции аутоиммунного тиреоидита на функциональное состояние яичников у женщин с нарушением репродуктивной функции // Инфекция, фармакология, иммунитет. Ташкент.-2016. -№1. -С.186-191. (14.00.00 - №15)
9. Хегай О.А. Содержание гонадотропинов и стероидных гормонов яичников у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент.– 2016.– №3. – С.71-75. (14.00.00 - №17)
- 10.Хегай О.А. Особенности иммунологических, гормональных и эхографических параметров у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в динамике лечения // Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент.– 2016. – №3. – С.98-101. (14.00.00 - №3)
- 11.Хегай О.А., Асатова М.М., Воитова Г.А, Насирова Г.У. Факторы риска и патогенетические механизмы формирования ановуляторного бесплодия //

### **The outline of the thesis**

1. The results of a comprehensive clinical, immunological and hormonal examination of 465 women with reproductive failure indicate a high incidence (69.9%) and a significant role for autoimmune thyroiditis in the formation of reproductive disorders.
2. Patients with all stages of autoimmune thyroiditis were found to have immune status disorders expressed by increased values of CD20+ and CD95+-lymphocytes, ATA level, proinflammatory cytokines, as well as a decrease in the level of IL-18 and CD25+-lymphocytes, indicating activation of the autoimmune process in all autoimmune thyroiditis stages.
3. The results of the correlation analysis indicated a directly proportional relationship between the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , CD20+ and CD95+-lymphocytes, and the level of ATA in all autoimmune thyroiditis stages.
4. The study of the features of the functional state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system in women with autoimmune thyroiditis approved a decrease in the level of gonadotropins and steroid hormones of the ovaries, in the stage of thyrotoxicosis luteal phase insufficiency was more often noted (46.2%), subclinical and manifest hypothyroidism anovulation was predominant (56.6% and 73.7%, respectively) and luteinization syndrome of the unovulated follicle (48.6%) was more frequently observed in the euthyroid stage.
5. Correction of autoimmune thyroiditis with thiamazole in combination with levothyroxine compared with monotherapy with levothyroxine led to a leveling of thyroid and immune imbalances, a significant decrease in the level of ATA, a significant increase in the level of gonadotropins and steroid hormones of the ovaries and a 1.5-fold recovery of reproductive function.

баҳолаш мақсадида ҚБ хужайраларига қарши антитаначалар миқдорини аниқлашдан маъно йўқ (Фадеев В.В., 2010).

Адабиётлардаги маълумотлардан келиб чиқиб тахмин қилиш мумкинки, қалқонсимон без гормон ишлаб чиқариш фаолияти ўзгариши гонадотроп гормонлар ишлаб чиқаришининг кескин бузилишига олиб келади, натижада аёлларда репродуктив тизим фаолиятининг турли бузилишлари юзага келади (Татарчук Т.Ф. ва ҳаммуал., 2003; Потин В.В., 2008; Петунина Н.А., 2011). АИТ босқичларига боғлиқ гонадотропин динамикаси ҳақидаги адабиётлардаги маълумотлар турличадир. Шуни таъкидлаш лозимки гонадотропинлар, периферик без гормонлари таркиби ҳақидаги билимлар АИТ да ановуляция ҳамда лютеин босқич етишмовчилиги шаклланиши патологик механизмларига ойдинлик киритиши мумкин. АИТ бўлган ва репродуктив фаолияти бузилган аёлларда фертилликни тиклаш муаммосини ҳал қилиш шифокор олдида алоҳида долзарблик касб этади ва амалий жиҳатдан жуда муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №02090011 «Оналар, хомила, болалар ва ўсмирлар касалликларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасининг замонавий усуллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** аутоиммун тиреоидли аёллар репродуктив фаолияти бузилиши патогенезида иммун ва нейроэндокрин бўғинлар хусусиятларини аниқлаш ҳамда фертилликни тиклаш тамойилларини асослашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

АИТ ли аёлларда тиреоид мақоми ва репродуктив фаолияти хусусиятларини аниқлаш;

АИТ ли аёлларда касаллик босқичларига боғлиқ иммунитет хужайравий ва гуморал бўғинлари хусусиятларини баҳолаш;

АИТ ли аёллар касаллик турли босқичларида иммунитет кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

АИТ ли аёллар касаллик босқичларида гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими фаолияти хусусиятларини аниқлаш;

АИТ билан даволанаётган аёлларда клиник, иммунологик ва гормонал кўрсаткичлар динамикасини аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 325 нафар АИТли репродуктив фаолияти бузилган ва 30 нафар амалий соғлом аёллар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида аёллар вена қони ва зардоби биокимёвий, иммунологик ва гормонал таҳлиллар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Клиник, биокимёвий, иммунологик, гормонал, инструментал ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** куйидагилардан иборат:

АИТ ли аёлларда репродуктив фаолият бузилиши шаклланишида иммунологик ва нейроэндокрин тизимларнинг хусусиятлари аниқланган;

илк бор АИТ турли босқичларида иммунологик ва нейроэндокрин тизим кўрсаткичлари ўзгаришининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

АИТнинг турли клиник босқичларида иммунорегулятор ва эффектор цитокинлар роли аниқланган;

АИТ ли аёллар менструал цикли ва репродуктив фаолияти бузилишининг патогенези иммунологик ва эндокрин ўзгаришлар даражаси ва АИТ кечиш босқичига боғлиқлиги асосланган;

АИТ касаллиги босқичларида тухумдон етишмовчилиги синдроми шаклланишининг хусусиятлари аниқланган.

#### **Тадқиқотнинг амалий натижалари:**

АИТ ли аёлларда репродуктив фаолияти бузилишининг ташхислаш ва олдини олиш тамойиллари такомиллаштирилган;

АИТ ли аёлларда тухумдон етишмовчилиги синдромининг патогенетик асосланган ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилган;

АИТ жараёни турли босқичларида репродуктив фаолияти бузилиши кузатилган аёлларни олиб бориш протоколи ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив бузилишини олиб бориш тактикаси ва унинг клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. АИТ ли аёлларда репродуктив фаолият бузилиши шаклланишида аниқланган иммунологик ва нейроэндокрин ўзгаришлар, улар орасидаги ўзаро боғлиқлик, иммунорегулятор ва эффектор цитокинларларнинг ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тадбиқ этилган АИТ ли аёлларда тухумдон етишмовчилиги синдромининг патогенетик асосланган ташхислаш алгоритми касалликни ўз вақтида ташхислаш ва даволашга янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳамда бепуштлики олдини олишга хизмат қилади. Жорий қилинган репродуктив фаолияти бузилиши кузатилган аёлларни олиб бориш клиник протоколи ва дастурий патент аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив ўзгаришларни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, организмнинг иммунологик

**The aim of the research** is to study the features of the immune and neuroendocrine links of reproductive function disorders pathogenesis in women with autoimmune thyroiditis and on this basis to substantiate fertility reproduction.

**The object of the research work.** The research presents the analysis of the dynamic monitoring results and the results of clinical, immunologic and hormonal examination of 325 women with reproductive disorders and autoimmune thyroiditis. The control group included 30 healthy women of maternal age.

#### **Scientific novelty of the research work**

clarified and expanded conceptions on the immunological and neuroendocrine links of the reproductive disorders formation pathogenesis in women with AIT;

presented data of immunoregulatory and effector role cytokines in the progression of immune system dysregulation in various clinical variants of AIT in women with reproductive failure;

the relationship between immune and endocrine changes was investigated for the first time and progression of reproductive disorders was shown in association with a number of unidirectional changes in the immune system: imbalance of cytokines, a decrease in the number of activation markers of early activation lymphocytes, increase of late activation lymphocytes, increase in the number of the B-lymphocytes quantity, antibodies to thyroperoxidase and antibodies to thyroglobulin ;

it is established that the pathogenesis of menstrual cycle and reproductive disorders in women with AIT is caused by a combination of endocrine changes and immunological abnormalities, the nature and severity of immunological and endocrine disorders depends on the stage of AIT progress;

the features of the formation of ovarian insufficiency syndrome in patients with AIT were studied taking into account the stage of development of the autoimmune process;

#### **Implementation of the research results.**

The methodical recommendations "Restoring reproductive function in women with autoimmune thyroiditis" developed according to the results of the study were introduced into practical public health (Conclusion No. 8Н-д / 81 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan of December 20, 2016).

The results of the scientific research on the modern approach to diagnosis and correction of reproductive disorders in patients with AIT are introduced into practical health care in the form of a clinical protocol in the consultative polyclinic of the City Perinatal Center and the Family Clinic No. 43 in Tashkent. The results of the thesis are implemented in the educational process of the Department of Obstetrics-Gynecology and Perinatal Medicine of the Tashkent Institute for the Advancement of Physicians.



**The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.1.PhD/Tib149**

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent institute of postgraduate medical education. Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) and an information-educational portal "ZiyoNet" to address ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

<b>Scientific consultant:</b>	<b>Ismailova Guli Amindjanovna</b> Doctor of Medical Science, professor
	<b>Asatova Munira Mirusupovna</b> Doctor of Medical Science, professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Urazmetova Maisa Dmitrievna</b> Doctor of Medical Science, professor
	<b>Kattahodjaeva Mahmuda Hamdamovna</b> Doctor of Medical Science, professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent pediatric medical institute</b>

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_2017 at \_\_\_\_ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Tib.50.01. at the Institute Immunology and Tashkent medical academy (to adress: 100060,Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Institute Immunology № 04, it is possible to review it in IRC (to adress: 100060, Uzbekistan, Tashkent, acad. Ya. Gulomov street, 74. Phone/fax: +99871 233-08-55).

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_2017 year  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_2017 year)

**T.U. Aripova**  
Chairman of scientific council on award  
of scientific degrees, MD, professor

**Z.S. Kamalov**  
Scientific secretary of scientific council on award  
of scientific degrees, MD, professor

**A.A. Ismailova**  
Chairman of scientific seminar under scientific  
council on award of scientific degrees, MD

холатини баҳолаш ва хомиланинг тушиб қолиш хавфини прогностлаш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив ўзгаришнинг клиник-иммунологик ташхиси ва даволаш тактикаси хусусиятларининг замонавий жиҳатлари бўйича олинган натижалар асосида:

аёлларда репродуктив фаолият ўзгаришларини ташхислаш, даволаш ва репродуктив фаолиятини тиклаш бўйича олинган тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган «Аутоиммун тиреоидит бўлган аёлларда репродуктив функцияларни тиклаш» мавзусидаги услубий қўлланмаси, №10 рақамли «Аутоиммун тиреоидитли ва репродуктив фаолияти бузилган аёлларни олиб бориш протоколи» мавзусидаги касалларни олиб бориш клиник протоколи ва № DGU 03510 рақамли «Аутоиммун тиреоидитда хомиланинг тушиб қолиш хавфини прогностлаш учун дастур» дастурий патенти тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 20 декабрдаги №8Н-д/81-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма, касалларни олиб бориш клиник протокол ва дастурий патент аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив ўзгаришларни эрта ташхислаш, клиник кечишини аниқлаш, организмнинг иммунологик холатини баҳолаш ва хомиланинг тушиб қолиш хавфини прогностлаш имконини яратди;

аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив фаолият ўзгаришларини ташхислаш, репродуктив фаолиятини тиклаш ва даволашни оптималлаштириш чора-тадбирлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан Тошкент шаҳар перинатал маркази ва Тошкент шаҳар 43-оилавий поликлиникасига амалиётига ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институти ўқув жараёнига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 20 декабрдаги №8Н-д/81-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар АИТ ли аёлларда репродуктив фаолият ўзгаришларини эрта ташхислаш, репродуктив фаолиятини тиклаш ва даволашни оптималлаштиришда кенг фойдаланилмоқда. Тадбиқ этилган натижалар мужассамланган терапия усули анъанавий усулга нисбатан даволаш самарадорлигини оширади, репродуктив фаолиятни тезроқ меъёрлаштиради, бир АИТ ли аёлда репродуктив фаолиятини ташхислашда ўз оилавий маблагларидан 664400 сўмни тежашга имкон яратади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиянинг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 мақола, жумладан 12 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 5 боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар руйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Аутоиммун тиреоидитли аёлларда репродуктив фаолият бузилишининг патогенетик механизмлари ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиёт шарҳи келтирилган. Шарҳда АИТ ҳақида замонавий қарашлар акс эттирилган адабиётлар, ташхис усуллари, АИТ кузатилган аёлларда репродуктив фаолият бузилиши шаклланишининг патогенетик механизмлари очиқ берилган. АИТни коррекциялаш ва АИТ бўлган аёлларда репродуктив фаолиятни тиклашда самарали усулларни ўрганиш бўйича клиник ва фундаментал тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Диссертациянинг «**Аутоиммун тиреоидити бўлган ҳамда репродуктив фаолияти бузилган аёллар клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материали ва услублари баён этилган. Шунингдек, умумклиник, гинекологик ва эндокринологик текширувлар ҳам кўрсатилган. Инструментал ташхиснинг замонавий усулларидан фойдаланилган, шунингдек тадқиқотнинг гормонал ва иммунологик методлари ҳам қўлланилган. 465 та репродуктив фаолияти бузилган бепушт ва ҳомила турмайдиган беморларда таҳлиллар ўтказилди. Скрининг текширувлар натижасида 325 та аёлда АИТ аниқланди ва қалқонсимон безнинг функционал ҳолатидан келиб чиқиб гуруҳлар шакллантирилди, назорат гуруҳи учун 30 та туғруқ ёшидаги соғлом аёллар танлаб олинди. АИТ ташхиси асосли шикоятлар, ҚБ ни доплерографик текшириш, қон зардобиди АТПО ва АТГ нинг ошиб кетиши аниқланиши асосида шакллантирилди. Барча беморлар қалқонсимон безнинг функционал фаоллигидан ва текширув пайтидаги АИТ босқичларидан келиб чиқиб гуруҳларга ажратилди: 65 та бемор АИТ нинг тиреотоксикоз босқичида (1-гуруҳ), 106 та бемор АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичида (2-гуруҳ), 80 та аёл АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичида (3-гуруҳ), 74 та аёл АИТ нинг эутиреоз босқичида (4 гуруҳ).

Иммун тизими ҳолатини аниқлаш учун қуйидагилардан фойдаланилди: антитиреоид антитанача миқдорини текшириш G: АТПО ва АТГ синфларида «Диагностические системы» (Россия) фирмасининг стандарт тўпламидан фойдаланиб ўтказилди. Цитокинлар миқдорини текшириш: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 ва ФНО-α StatFax-2100 аппаратида «Вектор-Бест» (Россия) фирмаси стандарт тўпламидан фойдаланиб ўтказилди. В-лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ қиймати (CD20+), лимфоцитлар фаоллашуви маркери (CD25+, CD95+)

ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON  
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.50.01  
AT THE REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF IMMUNOLOGY AND  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

HEGAY OLGA ALEKSANDROVNA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF  
CONDUCTING TACTICS OF WOMEN WITH INFRINGEMENT OF  
REPRODUCTIVE DISORDERS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

14.00.36 – Allergy and immunology  
14.00.01 – Obstetrics and gynecology

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2017

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты проведенного комплексного клинического, иммунологического и гормонального обследования 465 женщин с нарушением репродуктивной функции свидетельствуют о высокой частоте (69,9%) и существенной роли аутоиммунного тиреоидита в формировании нарушений репродуктивной функции.
2. У пациенток во всех стадиях АИТ выявлены нарушения иммунного статуса выражающиеся повышенными значениями CD20+ и CD95+-лимфоцитов, уровня АТА, провоспалительных цитокинов, а также снижением уровня ИЛ-18 и CD25+-лимфоцитов, свидетельствующие об активации аутоиммунного процесса во всех стадиях АИТ.
3. Результаты корреляционного анализа показали прямо пропорциональную связь между провоспалительными цитокинами ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , CD20+ и CD95+ лимфоцитами, и уровнем АТА во всех стадиях АИТ.
4. Изучение особенностей функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с АИТ показало снижение уровня гонадотропинов и стероидных гормонов яичников, в стадии тиреотоксикоза чаще отмечалась недостаточность лютеиновой фазы (46,2%), в стадии субклинического и манифестного гипотиреоза – ановуляция (56,6% и 73,7% соответственно) и в стадии эутиреоза чаще регистрировался синдром лютеинизации неовулированного фолликула (48,6%).
5. Коррекция аутоиммунного тиреоидита тиамазолом в сочетании с левотироксином по сравнению с монотерапией левотироксином, привела к нивелированию тиреоидного и иммунного дисбаланса, достоверному снижению уровня АТА, достоверному повышению уровня гонадотропинов и стероидных гормонов яичников, и восстановлению репродуктивной функции в 1,5 раза чаще.

тўғридан-тўғри бўлмаган розетка кўринишли усулда баркарорлашган эритроцитлардан фойдаланиб моноклонал антитанача ООО «Сорбент» (Россия) махсулоти ёрдамида аниқланди.

Гормонал текширувлар гонадотропинлар миқдорини аниқлаш (ФСГ, ЛГ), пролактин, ТТГ, тухумдонларнинг стероид гормонлари (прогестерона, эстрадиола, тестостерона), тиреоид гормонлар (Т3, Т4) ни ўз ичига олди, периферик қон зардобда текширувлар менструал циклниги 3-5 кунда, прогестерон миқдорини аниқлаш эса циклниги 20-22 кунларида олиб борилди. Тадқиқот ишида гормонларни иммунофермент усулида аниқлашда Германия «Human» фирмасининг стандарт тўпламларидан фойдаланилди.

Ультратовушли текширишда бачадоннинг ҳолати аниқланди, унинг чегаралари ва ички тузилиши баҳоланди. Бачадон ўрта эхоси (М-эхо)нинг хайз кунларига ва фазасига мувофиқлиги текшируви ўтказилди. Бачадон ва тухумдонларнинг ультратовушли эхометрияси «MindrayDC-3» аппаратида ўтказилди. Аппаратнинг иш режими: модулдаги тасвир, ультратовушли тебранма 5,0 МГц электрон конвекс датчик, 384 элемент, радиус 40 мм, секреторал бурчак 60°. Қалқонсимон безнинг ультратовушли текшируви турли режимда сканерлаш билан 7,5 МГц мультитебранма чизиқли датчикда ўтказилди. Беморларни текширишда кенг қатламли эхографиядан ҳам фойдаланилди (ҚБ нинг чизиқли ўлчамларини аниқлаш, тўқималар ҳажмини ҳисобга олиш, эхоструктура ва эхогенликни баҳолаш). Қўнғир шкалани эхографияда ҚБ шикастланишининг аутоиммун характерини аниқлаш имконини берувчи асосий ультратовуш белгиларидан бири сифатида эхоструктура бир жинсли эмаслиги ва паренхима эхогенлигининг пастлиги каби мезонлар қўлланди.

Репродуктив функцияларни тиклашнинг 1-босқичида АИТ ни даволаш 2 та машҳур усулларда олиб борилди: левотироксин билан монотерапия ва левотироксин ва тиамазол билан мужассамланган терапия. АИТ ни даволаш давомида тиреоид статус, гонадотропин миқдори, пролактин ва тухумдонларнинг стероид гормонлари қиёсий баҳоланди ҳамда тухумдонларнинг 6 ойдан сўнг даволашдан кейинги функционал ҳолати ўрганилди. Репродуктив фаолиятни тиклаш ва овуляция индукцияси мақсадида этинилэстрадиол таркибли дори воситаси 30 мкг/ дроспиренон хайзнинг 5-кундан 21 кун 3 курс давомида тайинланди, бироқ АИТ билан даволанаётган барча аёлларда (6 ой) ҳомиладорлик кузатилмади. Ановуляция кузатилган беморларга кломифен цитрат 50 мг хайзнинг 5-9 кунларида максимал 3 курс тайинланди.

Олинган натижаларни статистик ишлаб чиқиш шахсий компьютерда амалий статистик таҳлил дастурларининг стандарт пакетларини қўллаб олиб борилди (Statistical Package for Social Science-22, Microsoft Excel). Тадқиқот натижалари таҳлилини олиб бориш учун вариацияланган параметрли ва нопараметрик статистика ўртача арифметик ўрганилаётган кўрсаткичлар (М), ўртача стандарт хатолар (м), нисбатан ошганлик (тебранма, %) усулларидан фойдаланилди. Олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти ўртача ўлчам билан таққосланганда Стьюдент (t) мезони бўйича тобе ва мустақил танлов

учун хатоларнинг (p) эҳтимоллигини ҳисоблаш билан аниқланди. Статистик муҳим ўзгаришлар учун  $p < 0,05$  аниқлик кўрсаткичи қабул қилинди. Корреляцияланган таҳлил Пирсон бўйича олиб борилди.

Диссертациянинг «**Аутоиммун тиреоидитли аёллар гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими функционал ҳолати хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида текширилаётган аёлларда репродуктив фаолиятнинг бузилиш сабаблари тизими ва АИТ даврида клиник хусусиятларнинг турли вариантлари ўрганилган.

Тадқиқот ушбу бўлимининг мақсади АИТи бўлган беморларда касаллик даврида клиник кўрсаткичларидан келиб чиқиб гонадотроп ва стероид гормонлар таркибини аниқлаш орқали репродуктив фаолиятнинг бузилиш механизмларини ва хусусиятини ўрганишдан келиб чиқди.

Менструал циклниги бузилиши ва бепуштлиқдан азият чеккан 465 та аёл кузатилди. Бирламчи скрининг текширувларида беморларнинг умумий сонидан 103 тасида (22,2%) эрта муддатда ҳомиланинг тушиши, 362 тасида эса (77,8%) бепуштлиқ ташхисланди. Бепуштлиқ билан мурожаат қилган аёлларнинг 261 тасида (72,1%) бирламчи бўлган, 101 тасида эса (27,9%) иккиламчи бўлган. 12 ҳафталиккача ҳомила турмаган 103 та бемордан 30 тасида (29,1%) ҳомила бир марта тушган, 44 тасида (42,7%) 2 марта, 29 тасида (28,2%) 3 ва ундан кўпроқ. Ҳомила тушган 103 та бемордан 17 тасида (16,5%) 4-6 ҳафталикда бола тушган, 45 та аёлда (43,7%) – 6-8 ҳафталикда, 28 тасида (27,2%) – 8-10 ҳафталикда ва 13 тасида (12,6%) – 10-12 ҳафталикда бола ташлаш кузатилган.

Гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизимининг функционал ҳолатини ўрганиш ва менструал циклниги бузилиши шаклланишининг патогенетик механизмларини ва овуляция жараёнларини аниқлаш мақсадида 465 та репродуктив фаолият бузилиши кузатилган беморларда гонадотропинлар, тухумдонларнинг стероид гормонлари ва тиреоид омил концентрацияси ўрганилди. Текширилаётган беморларнинг 62,2% да репродуктив фаолиятнинг бузилиши гипогонадотроп ҳолати билан, 25,2% да гиперпролактинемия билан, 54,0% да ҚБ дисфункцияси, 29,0% да гиперандроген ва 4,7% да тухумдон гипергонадотроп етишмовчилиги билан боғлиқ. АТПО ва АТГ юқори кўрсаткичлари репродуктив фаолият бузилиши бўлган 67,5% ва 55,5% аёлларда аниқланди. Клиник текширувлар натижалари қиёсий ўрганилганда менструал цикл бузилиши сабаблари ва гормонлар миқдори гипофизнинг гонадотроп фаолиятининг бузилиши, гипофиз гонадотроп фаолияти етишмовчилиги ҳамда гиперпролактинемия, гиперандрогения ва ҚБ дисфункциясига боғлиқлиги аниқланди.

Тиреоид омилни ўрганишда натижаларни солиштириб, қалқонсимон безнинг функционал ҳолатидан келиб чиққан ҳолда АИТ кузатилган беморлардан 4 та гуруҳ шакллантирилди:

1-гуруҳ– 65 та юрак хуружи, хаво етишмаслиги, терлаш, уйқунинг бузилиши, жиззакилик, тремор, юз ва бармоқларнинг шишганлиги билан шикоят қилган беморлар. Ушбу гуруҳдаги беморларда қон зардобиди АТПО (93,8% да), АТГ (73,8%) ошгани аниқланди, гормонал омиллардан ТТГ нинг паст кўрсаткичлари, тироксин эркин фракцияси (Т4) нинг кўтарилганлиги

22,6±1,1% по сравнению с 20,7±0,9% до лечения ( $p < 0,001$ ). Значимое снижение относительного и абсолютного числа CD95+лимфоцитов в крови больных отмечено в результате коррекции АИТ во 2 подгруппе. Уровень АТГ достоверно снизился после комбинированной терапии и составил 62,6±135,4 МЕ/мл в сравнении с 198,9±201,7 МЕ/мл до коррекции ( $p < 0,001$ ). Уровень АТПО значимо снизился в обеих подгруппах, в 1 подгруппе с 476,2±630,1 МЕ/мл до 386,8±464,7 МЕ/мл ( $p < 0,01$ ) и во 2 подгруппе с 476,3±504,3 МЕ/мл до 175,9±284,1 МЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

В результате коррекции АИТ уровень ФСГ значимо повысился во 2 подгруппе и в среднем составил 6,4±2,0 МЕ/л относительно 5,0±2,7 МЕ/л до лечения ( $p < 0,001$ ). Уровень пролактина достоверно снизился в обеих подгруппах, в 1 подгруппе с 11,4±6,2 нг/мл до 8,8±4,9 нг/мл ( $p < 0,001$ ), во 2 подгруппе с 12,6±6,7 нг/мл до 7,7±4,1 нг/мл ( $p < 0,001$ ). Содержание эстрадиола и прогестерона повысилось в обеих подгруппах. Так, уровень эстрадиола в 1 подгруппе после коррекции гипотиреоза в среднем составил 62,5±34,0 пг/мл по сравнению с 55,1±36,4 пг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ), уровень прогестерона повысился и в среднем составил 7,0±4,1 нг/мл относительно 4,9±4,5 нг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ). Во 2 подгруппе уровень эстрадиола достиг более высоких значений и в среднем составил 74,7±27,5 пг/мл относительно 64,7±42,5 пг/мл до коррекции ( $p < 0,05$ ), а уровень прогестерона в среднем составил 9,2±5,0 нг/мл относительно 5,7±5,6 нг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ).

Оценка функционального состояния яичников по тестам функциональной диагностики показала, что в 1 подгруппе пациенток овуляция сохранилась у 9 (28,1%) женщин, СЛНФ наблюдался у 3, овуляция произошла у 23 (71,9%), НЛФ отмечена у 4, беременность наступила у 4 женщин. Во 2 подгруппе ановуляция сохранилась у 9 (25,7%) женщин, СЛНФ наблюдался у 2 женщин, овуляция произошла у 26 (74,3%), при этом НЛФ отмечена у 4, беременность наступила у 5 женщин.

С целью восстановления репродуктивной функции всем пациенткам с сохранившейся ановуляцией и НЛФ (26) был назначен препарат содержащий этинилэстрадиол 30 мкг/дрозпиренон 3 мг с 5 по 21 день менструального цикла в течение 3 менструальных цикла. Оценка функционального состояния яичников показала восстановление двухфазного цикла у 14 (53,8%), беременность наступила у 6. У пациенток с сохранившейся ановуляцией (12) с целью индукции овуляции был назначен кломифен цитрат 50 мг с 5 по 9 дни цикла. В результате стимуляции овуляции в 1-м цикле беременность наступила у 2 пациенток, во 2-м цикле случаев беременности не было, в 3-м цикле – у 2 пациенток. Таким образом, в результате только коррекции АИТ и восстановления тиреоидного дисбаланса из 325 женщин с нарушением репродуктивной функции и АИТ беременность наступила у 44 женщин. В результате стимуляции яичников беременность наступила у 40 женщин.

произошла у 20 (52,6%), при этом НЛФ отмечена у 9, беременность наступила у 2 женщин. Во 2 подгруппе ановуляция сохранилась у 14 (33,3%), СЛНФ наблюдался у 4, овуляция произошла у 28 (66,7%), при этом НЛФ наблюдалась у 5, беременность наступила у 3 женщин.

С целью восстановления репродуктивной функции и индукции овуляции всем пациенткам с сохранившейся ановуляцией и НЛФ (46) был назначен препарат содержащий этинилэстрадиол 30 мкг/дроспиренон 3мг с 5 дня менструального цикла в течение 21 дней, в период 3 циклов. В результате применения КОК в прерывистом режиме восстановление двухфазного овуляторного цикла наблюдалось у 25 (45,4%), беременность наступила у 2 пациенток. Пациенткам с сохраненной ановуляцией (30) был назначен кломифен цитрат 50 мг с 5 по 9 дни цикла. В результате индукции овуляции в 1-м цикле беременность наступила у 2 пациенток, во 2-м цикле – у 2 и в 3-м цикле – у 2 пациенток.

В подглаве 5.4 описаны иммунологические и гормональные параметры в динамике лечения у пациенток с АИТ в стадии эутиреоза. Нами сформировано 2 подгруппы пациенток с эутиреозом в зависимости от протокола лечения: 1 подгруппе (n=35) было назначено: левотироксин в дозе 25 мкг, 2 подгруппе (n=39) было назначено: тиамазол в дозе 5 мг в сутки и левотироксин – 25-50 мкг. Изучение иммунологических параметров в динамике коррекции АИТ проведено у 20 пациенток с эутиреозом, отобранных из каждой подгруппы по 10 женщин.

Результаты изучения цитокинового статуса у пациенток с АИТ в стадии эутиреоза показали достоверное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  у пациенток получивших комбинированную терапию. Концентрация ИЛ-1 $\beta$  в результате коррекции во 2 подгруппе снизилась в 14,9 раз и в среднем составила 5,4 $\pm$ 1,9 пг/мл относительно 80,7 $\pm$ 50,3 пг/мл до лечения (p<0,001). Уровень ИЛ-6 снизился в 4,4 раз и составил в среднем 20,2 $\pm$ 27,0 пг/мл относительно 89,8 $\pm$ 66,5 пг/мл до лечения (p<0,01). Содержание ИЛ-18 в результате лечения снизился в 1,4 раза и в среднем составило 103,2 $\pm$ 24,9 пг/мл по сравнению с 142,4 $\pm$ 52,8 пг/мл до лечения (p<0,01). Уровень ФНО- $\alpha$  снизился в 12,2 раз и в среднем составил 7,7 $\pm$ 6,7 пг/мл по сравнению с 94,0 $\pm$ 64,9 пг/мл до лечения (p<0,01). На фоне монотерапии достоверное снижение отмечалось лишь в уровне ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . Уровень ИЛ-1 $\beta$  снизился в 2,5 раз и в среднем составил 32,8 $\pm$ 46,0 пг/мл относительно 81,4 $\pm$ 51,5 пг/мл до лечения (p<0,05). Уровень ИЛ-6 снизился в 2,2 раза и в среднем составил 59,7 $\pm$ 80,6 пг/мл по сравнению с 132,0 $\pm$ 78,4 пг/мл до лечения (p<0,05). Уровень ФНО- $\alpha$  снизился в 3,8 раз и в среднем составил 17,5 $\pm$ 28,5 пг/мл по сравнению с 65,8 $\pm$ 58,7 пг/мл до лечения (p<0,05). Среднее значение ИЛ-18 значительно не изменилось в результате лечения в 1 подгруппе.

На фоне коррекции АИТ отмечено значимое снижение относительного числа CD20+лимфоцитов во 2 подгруппе, при этом абсолютное количество клеток достоверно снизилось в обеих подгруппах. Содержание CD25+лимфоцитов в крови повысилось в результате лечения в обеих подгруппах, значимо после комбинированной терапии и составило в среднем

ёки меъёрда бўлиши билан кузатилди. Олинган маълумотларга асосланиб, АИТ нинг тиреотоксикоз босқичи ташхиси қўйилди.

2-гурухга бириктирилган беморларда тери қатламининг қуруқлиги, соч тўкилиши, уйқусизлик, чарчоқ, жиззакилик, юрак безовталиги, томоқда бир нарсанинг тикилиб қолиши ҳисси каби шикоятлар бўлган. Гормонал омил ўзгариши ТТГ миқдори ўз холича кўтарилганда, Т4 кўрсаткичлари меъёрида қолган. АТГ кўрсаткичи 76 та (71,7%), АТПО – 99 та (93,4%) беморда ошган. Ушбу параметрлар АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичига тўғри келади.

3-гурухга тери қуриши, вазн қўшилиши, бош оғриғи, жиззакилик, уйқусизлик, тез чарчаш, ҳаво етишмаслиги, қорин дам бўлиши каби шикоятлар билан мурожаат қилган 80 та бемор йиғилди. Бу беморларда ТТГ миқдори ошиши билан бирга Т4 кўрсаткичи пасайганлиги кузатилди. АТПО кўрсаткичи 100% (80), АТГ – 88,8% (71 та) аёлда ошган. Ушбу кўрсаткичлар АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичига тўғри келади.

Репродуктив фаолияти бузилган ва ТТГ кўрсаткичи ҳамда тиреоид гормонлар нормал бўлган беморларнинг 74 тасида (34,6%) АТПО миқдорининг ошганлиги ва 62 тасида (29,0%) АТГ кўрсаткичи ошганлиги аниқланди. Бу беморларни биз 4-гурухга киритдик (n=74). Ушбу кўрсаткичлар АИТ нинг эутиреоз босқичига тўғри келади.

АИТ кузатилган аёллардаги репродуктив фаолият бузилиши характери ва касалликнинг ривожланиш даражаларидан келиб чиқиб клиника-лабораториявий қиёслаш ўтказишни мақсадга мувофиқ деб билдик. АИТ нинг тиреотоксикоз босқичидаги назорат гуруҳидаги беморларда ФСГ миқдори 1,2 мартага паст бўлган, ЛГ миқдори бўлса 1,3 мартага ошган, эстрадиол миқдори 1,1 мартага ошган, прогестерон миқдори бўлса аналогик параметрлар билан таққосланганда 2,9 мартага пасайган, беморлар 30 таси (46,2%) кўпроқ лютеин фазани етишмовчилиги (ЛФЕ), ановуляция 26 тасида (40,0%), 9 тасида (13,8%) овуляция бўлмаган фолликулнинг лютеинизация синдроми (ОБФЛС) кузатилган.

АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичидаги беморларда ФСГ миқдори 1,5 мартага паст бўлган, эстрадиол –1,5 мартага пасайган, прогестерон 3,6 мартага пасайган, ЛГ миқдори эса аналогик параметрларга нисбатан 1,2 мартага ошган, назорат гуруҳидагиларда кўпроқ ановуляция (56,6%), камроқ холларда ЛФЕ – 25 тасида (23,6%) ва ОБФЛС – 21 тасида (19,8%) кузатилган.

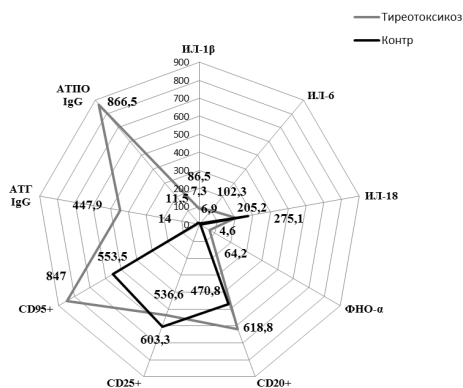
АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичидаги беморлар гуруҳида ФСГ миқдори 2,4 мартага паст бўлган, эстрадиол 2,1 мартага пасайган ва прогестерон назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичларга нисбатан 4,5 мартага пасайган, гуруҳдаги беморларда асосан ановуляция 59 тасида (73,7%), ЛФЕ 12 тасида (15,0%) ва ОБФЛС – 9 тасида (11,3%) кузатилган.

АИТ нинг эутиреоз босқичидаги беморларда ФСГ миқдори 1,3 мартага паст бўлган, эстрадиол 1,2 мартага пасайган ва прогестерон назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичларга нисбатан 2,9 мартага пасайган, кўпроқ ОБФЛС – 36 тасида (48,6%), ановуляция 23 тасида аниқланди (31,1%), ЛФЕ 15 тасида (20,3%) кузатилган.

Диссертациянинг «Аутоиммун тиреоидити бўлган ва репродуктив фаолияти бузилган аёлларда иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинлари ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида репродуктив фаолияти

бузилган ва АИТ нинг касаллик босқичларидан келиб чиқиб даволанаётган аёллардаги иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғинларининг муҳим хусусиятлари ўрганилган.

Тадқиқотнинг ушбу бўлими мақсади АИТ ва репродуктив фаолияти бузилган беморлардаги иммун тизими дисрегуляцияси цитокинга боғлиқ механизмларининг муҳим хусусиятларини ва лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби ўзгаришини асослашдан иборат. Қўйилган мақсадга эришиш учун репродуктив фаолияти бузилган ва АИТ кузатилган барча беморлардан (465) 80 та АТПО ва АТГ кўрсатилган норматив параметрлардан 5 баробар баланд бўлган аёллар ажратиб олинди: 20 та бемор АИТ нинг тиреотоксикоз босқичида, 20 таси АИТ субклиник



1-расм. Тиреотоксикоз босқичидаги АИТ бўлган беморларда хужайравий ва гуморал бўғинлар хусусияти

гипотиреоз босқичида, 20 та бемор АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичида ва 20 та бемор АИТ нинг эутиреоз босқичида. Назорат гуруҳини калконсимон без патологиясиз 10 та аёл ташкил этди.

ИЛ-1β нинг юқори кўрсаткичлари тиреотоксикоз (83,2±44,2 пг/мл) ва эутиреоз (81,1±49,6 пг/мл) бўлган беморларда аниқланди. Камрок реакция манифест гипотиреозда

аниқланди ва ИЛ-1β

концентрацияси 63,1±47,7 пг/млни ташкил этди. ИЛ-6 миқдорида бошқача кўриниш кузатилди. Бироз юқорироқ кўрсаткичлар субклиник гипотиреозда аниқланди (133,9±66,1 пг/мл), нисбатан пастроғи – тиреотоксикозда (88,9±62,5 пг/мл). АИТ кузатилган барча беморларда ФНО-α юқори кўрсаткичда, бироз юқори кўрсаткичлар эутиреоз (79,9±62,0 пг/мл) ва тиреотоксикоз (61,4±39,6 пг/мл) билан даволанаётган гуруҳдаги аёлларда кузатилди. ИЛ-18 кўрсаткичи АИТ кузатилаётган барча беморларда норматив кўрсаткичларга мувофиқ бўлиб қолаверди, лекин назорат гуруҳидагига нисбатан пастроқ эди.

Қўзғатувчи антигеначалар экспрессиясида иштирок этувчи лимфоцитлар таркибини таҳлил қилинганда АИТ аутоиммун жараёнининг барча босқичидаги аёлларда CD20+ хужайраларининг назорат гуруҳи билан таққослаганда, нисбий ва абсолют миқдор кўрсаткичларининг ошганлигини кузатилди, бу эса, иммун тизимида В-хужайравий занжир тўлиғича фаоллашади деган хулосага олиб келади. АИТ нинг барча босқичларидаги беморларда CD25+ маркери хужайраларининг миқдори пасайгани аниқланди, бироқ нисбий кўрсаткич тиреотоксикоз ва эутиреоз босқичларида пасайган. CD95+ рецепторлари экспрессиясининг ошиши қўзғатувчи сигналлар дисбалансини кўрсатади, бу эса иммун жавобнинг апоптоз йўлида вужудга

результате комбинированной терапии и составило 4,9±1,9 пг/мл относительно 66,9±64,7 пг/мл до лечения (p<0,01). Содержание ИЛ-18 в обеих группах до и после лечения значимо не изменилось в обеих подгруппах и оставалось в пределах нормативных параметров. На фоне монотерапии левотироксином в 1 подгруппе пациенток с АИТ наблюдалась тенденция к повышению уровня ИЛ-1β, хотя разница средних значений до и после лечения оказалась не достоверной. Средние значения ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО-α незначимо снизились, при этом полученные значения многократно превышали нормативные значения указанные в тест-наборах, вероятно указывающие на отсутствии значимого влияния левотироксина на концентрацию провоспалительных цитокинов у женщин с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза. Уровень CD20+-лимфоцитов значимо снизился во 2 подгруппе и в среднем составил 24,2±3,0% относительно 25,8±2,2% до лечения (p<0,01). Содержание CD25+-лимфоцитов в крови достоверно повысилось во 2 подгруппе и составило в среднем 25,7±2,3% по сравнению с 22,3±1,7% до лечения (p<0,001). Значимое снижение уровня CD95+-лимфоцитов наблюдалось только во 2 подгруппе и составило в среднем 27,3±6,6% по сравнению с 36,3±7,0% до лечения (p<0,01). В уровне антитиреоидных антител в результате лечения в 1 подгруппе значимого снижения уровня достичь не удалось. Во 2 подгруппе регистрировалось достоверное снижение АТГ с 384,4±356,1 МЕ/мл до 129,9±197,8 МЕ/мл (p<0,001) и АТПО, который снизился с 756,9±797,1 МЕ/мл до 202,9±411,6 МЕ/мл (p<0,001).

На фоне 6 месячной коррекции тиреоидного статуса пациенток с манифестным гипотиреозом выявлена положительная динамика в уровне гонадотропинов. Уровень ФСГ в 1 подгруппе повысился и в среднем составил 4,0±1,3 МЕ/л относительно 2,6±0,7 МЕ/л до коррекции (p<0,001), во 2 подгруппе повысился с 2,7±0,9 МЕ/л до 5,3±1,2 МЕ/л (p<0,001). Наблюдалось снижение уровня ЛГ в обеих подгруппах относительно значений полученных до коррекции, однако достоверных различий в результатах в обеих подгруппах не выявлено. Содержание пролактина снизилось в обеих подгруппах, более значимое снижение наблюдалось у пациенток получивших комбинированную терапию во 2 подгруппе. Так, уровень пролактина в 1 подгруппе снизился с 23,5±13,8 нг/мл до 19,8±8,8 нг/мл (p<0,01), во 2 подгруппе – с 21,0±13,6 нг/мл до 15,0±8,0 нг/мл (p<0,001). Уровень эстрадиола значимо повысился в обеих подгруппах, с 36,3±18,9 пг/мл до 49,7±18,9 пг/мл (p<0,001) в 1 подгруппе, и с 37,9±15,5 пг/мл до 63,0±18,3 пг/мл (p<0,001) во 2 подгруппе. Аналогичная тенденция отмечена в уровне прогестерона, который в 1 подгруппе повысился с 3,5±2,0 нг/мл до 5,2±2,4 нг/мл после лечения (p<0,001), во 2 подгруппе отмечено более значимое повышение с 3,7±1,8 нг/мл до 7,2±3,1 нг/мл после 6-месячного лечения (p<0,001).

Оценка функционального состояния яичников у пациенток с манифестным гипотиреозом показала, что в 1 подгруппе ановуляция сохранилась у 18 (47,4%) пациенток, из них СЛНФ наблюдался у 6, овуляция

к снижению, значимая во 2 подгруппе – с  $6,5 \pm 4,6$  МЕ/л до  $5,3 \pm 0,9$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ). В результате коррекции АИТ уровень пролактина снизился с  $16,0 \pm 7,6$  нг/мл до  $14,6 \pm 6,8$  нг/мл в 1 подгруппе ( $p < 0,01$ ) и с  $15,7 \pm 7,9$  нг/мл до  $10,2 \pm 5,2$  нг/мл во 2 подгруппе ( $p < 0,001$ ). Значения эстрадиола и прогестерона достоверно выше были получены во 2 подгруппе. Уровень эстрадиола повысился с  $48,0 \pm 29,5$  пг/мл до  $54,6 \pm 24,7$  пг/мл в 1 подгруппе ( $p < 0,01$ ) и с  $48,8 \pm 28,5$  пг/мл до  $75,5 \pm 26,6$  пг/мл во 2 подгруппе ( $p < 0,001$ ). Уровень прогестерона повысился с  $4,3 \pm 2,5$  нг/мл до  $5,1 \pm 1,7$  нг/мл в 1 подгруппе ( $p < 0,01$ ) и с  $4,6 \pm 2,3$  нг/мл до  $9,2 \pm 3,9$  нг/мл во 2 подгруппе ( $p < 0,001$ ).

Оценка функционального состояния яичников по тестам функциональной диагностики показала, что в 1 подгруппе ановуляция сохранилась у 17 (35,4%), из них СЛНФ наблюдался у 7, овуляция произошла у 31 (64,6%) женщин, из них НЛФ отмечена у 9, беременность наступила у 5 пациенток. Во 2 подгруппе ановуляция сохранилась у 15 (27,8%) пациенток, из них СЛНФ отмечен у 4, овуляция произошла у 39 (72,2%) женщин, из них НЛФ наблюдалась у 8, беременность наступила у 6 пациенток.

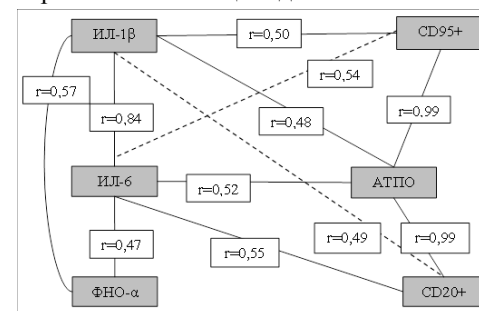
Следующим этапом восстановления репродуктивной функции явилось коррекция функционального состояния яичников. Всем пациенткам обследованных подгрупп с сохранившейся ановуляцией и НЛФ (49) назначали препарат, содержащий этинилэстрадиол 30 мкг/дроспиренон 3 мг с 5 дня менструального цикла по 1 таблетке в течение 21 дня, на период 3 циклов с последующей оценкой функционального состояния яичников. На фоне приема комбинированного орального контрацептива в прерывистом режиме овуляция наступила у 64,8%, беременность наступила у 4 пациенток. У пациенток с сохранившейся ановуляцией (25) проводилась индукция овуляции кломифен цитратом 50 мг с 5 по 9 дни менструального цикла. В результате индукции в 1-м цикле беременность наступила у 2 пациенток, во 2-м цикле – случаев беременности не было, в 3-м цикле – у 6 пациенток.

В подглаве 5.3 представлены иммунологические и гормональные параметры в динамике лечения у пациенток с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза. Нами сформировано 2 подгруппы пациенток с манифестным гипотиреозом в зависимости от протокола лечения: 1 подгруппе ( $n=38$ ) было назначено: левотироксин в дозе 75-150 мкг, 2 подгруппе ( $n=42$ ) было назначено: тиамазол в дозе 10 мг в сутки и левотироксин – 100-200 мкг. Иммунологические параметры в динамике через 3 месяца лечения изучены у 20 пациенток с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза, отобранных по 10 женщин из каждой подгруппы. Оценка тиреоидного статуса и уровня гонадотропинов и стероидных гормонов яичников проведена через 6 месяцев.

На фоне коррекции АИТ в стадии манифестного гипотиреоза достоверное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  удалось достичь в результате комбинированной терапии – с  $69,4 \pm 48,7$  пг/мл до  $7,0 \pm 2,6$  пг/мл после лечения ( $p < 0,01$ ). Аналогично, наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6 в результате комбинированной терапии – с  $111,3 \pm 73,4$  пг/мл до  $16,8 \pm 10,9$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Что касается ФНО- $\alpha$ , то его содержание значительно снизилось в

келишига олиб келади. Бунда эутиреоз боскичида CD95+ экспрессияси ошиши тиреотоксикоз ва гипотиреозга караганда камрок.

Шундай экан, АИТ кузатилган ва репродуктив фаолияти бузилган беморлардаги ўрганилган хужайравий, гуморал ва цитокин омилларининг киёсий тахлиллари кўрсаткичлар микдоридаги аниқ ўзгаришларни белгилаш имконини берди. Антитиреодид антитаначанинг юкорироқ кўрсаткичлари манифест ва субклиник гипотиреоз боскичидаги беморларда кузатилди. ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ларнинг меъёрдан кўп оғиши АИТ кузатилаётган барча беморларда аниқланди, яллиғланишга хос цитокинлар фаоллашуви АИТ нинг тиреотоксикоз ва эутиреоз боскичидаги беморларда аниқланди. В-лимфоцитларнинг фенотипик фаоллашуви CD20+ аутоиммун жараёни барча боскичдаги аёлларда аниқланди. CD25+ маркерининг эрта фаоллашуви пасайиши тиреотоксикоз ва эутиреоз боскичидаги беморларда аниқланди. CD95+ рецепторларининг баландроқ экспрессияси тиреотоксикоз ва манифест гипотиреоз боскичидаги беморларда қайд этилган, пастроқ кўрсаткичи эса эутиреоз боскичида. Олинган тахлиллар АИТ нинг боскичларидан келиб чиқиб аутоиммун жараёнини жадаллаштиришининг асосий мезонларини ва уларнинг динамикасини аниқлашга имкон берди. Иммунитетнинг хужайравий ва гуморал бўғинлари параметрлари ва яллиғланишга хос цитокинларнинг боғлиқлигини аниқлаш учун АИТ нинг барча боскичлари параметрларидан келиб чиқиб корреляцион тахлиллар ўтказилди. Биз томонимиздан иммун кўрсаткичларнинг ҚБ холатига корреляцион боғлиқлиги дифференциал ўрганилди. Тиреотоксикоз боскичида ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6 ( $r=0,84$ ,  $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,57$ ,  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ) ларнинг тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланди. Яллиғланишга жавоб ва гуморал иммунитет фаоллигининг туғридан-туғри боғлиқлигини кўрсатди. Цитокинлар ва лимфоцитлар фаоллашуви маркерларини ўрганиш беморларда ИЛ-1 $\beta$  ва CD20+ ( $r=0,49$ ,  $p < 0,05$ ), ИЛ-1 $\beta$  ва АТПО ( $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ) ларнинг тўғридан-тўғри боғлиқлигини кўрсатди, бу эса яллиғланишга жавоб ва гуморал иммунитет механизмларининг умумийлигини белгилайди ва АИТ ли беморларда тиреотоксикоз боскичида АТПО ишлаб чиқарилишига олиб келади.



2-расм АИТ нинг тиреотоксикоз боскичидаги беморлардаги иммунологик параметрларда корреляцион боғлиқлик.

ИЛ-6 яллиғланишга хос цитокини ИЛ-1 $\beta$  каби, В-хужайравий пролиферацияни кучайтиради, бу ҳақида ИЛ-6 ва CD20+ ( $r=0,55$ ,  $p < 0,01$ ) билан корреляцион боғлиқлик гувоҳлик беради. Бу эса ўз навбатида ИЛ-6 ва АТПО ( $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ) антитаначалари хосил бўлишини кучайтиради. ИЛ-1 $\beta$  ва CD95+ ( $r=0,50$ ,  $p < 0,05$ ) ҳамда ИЛ-6 ва CD95+ ( $r=0,54$ ,  $p < 0,05$ ) ўртасидаги тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик

АИТ нинг тиреотоксикоз боскичидаги беморларда яллиғланиш жараёни ва апоптознинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатиб беради. АТПО миқдори CD20+ ва CD95+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) ва ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) кўрсаткичлари билан мувофиқликда тўғридан-тўғри боғланган. Тиреоцитларнинг шикастланиши комплемент-боғловчи цитотоксик аутоаначалар таъсиридан ташқари, яна апоптоз жараёнлари фаоллашуви билан боғлиқ.

Тиреотоксикоз боскичидаги каби, субклиник гипотиреоз боскичида ҳам ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6 ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ) ва ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ) лар орасида ўзаро боғлиқлик кузатилди, яллиғланиш жараёни ривожига ва тиреоцитларга цитопатик таъсир жараёни инициациясининг ўзаро боғлиқлиги кўрсатилди. АТПО кўрсаткичи CD20+ миқдорида ва CD95+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) ва ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) миқдори билан тўғридан-тўғри боғлиқ. Бу эса субклиник гипотиреоз боскичида гуморал иммунитет фаоллиги ва аутоиммун жараённинг цитотоксик йўналишини кўрсатади.

АИТ нинг манифест гипотиреоз боскичидаги аёлларда ҳам шунга ўхшаш ҳолат кузатилди, ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6 ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ) ўртасида тўғридан тўғри боғлиқлик аниқланди, бу эса манифест гипотиреоз боскичида ҳам аутоиммун яллиғланиш жараёни фаоллашувига гувоҳлик беради. Текширилаётган беморларда ИЛ-6 ва CD20+ ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ) ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди, бу эса ИЛ-6 ва АТПО ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) аутоантитаначаларни ишлаб чиқаришга, ИЛ-6 ва CD95+ ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ) ларнинг эса апоптоз жараёни кўзғалишига таъсир қилишдан далолат беради. Худди шундай, аутоиммун жараённинг бошқа боскичларидаги каби манифест гипотиреозда ҳам CD20+ ва АТПО ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) ва CD95+ ва АТПО ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) ларнинг юқори даражани тўғридан-тўғри боғлиқлиги кузатилди. Бу эса, ўз навбатида манифест гипотиреоз боскичида ҳам ҚБ ўз тиреоцитларини шикастловчи аутоантитаначалар синтези фаоллашини кўрсатади.

Эутиреоз боскичида ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6 ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ) ва ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) лар ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бу АИТ боскичидан қатъи назар яллиғланиш жараёни фаоллашувидан далолат беради. ИЛ-1 $\beta$  ва АТГ ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ) лар ўртасида ҳам боғлиқлик фақатгина АИТ нинг эутироз боскичидаги беморларда аниқланди. АТПО миқдори CD20+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) ва CD95+ ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ) кўрсаткичлари билан тўғридан-тўғри боғлиқ бўлди.

Шундай қилиб, корреляцион таҳлиллар натижаси ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  ўртасида АИТ кузатилаётган барча беморларда тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқлик борлигини кўрсатди, бу эса яллиғланиш реакцияси фаоллашувининг тиреоцитлар емирлиши билан ўзаро алоқасини акс эттиради. Шундай бўлса-да, ўтказилган таҳлиллар бир қатор ўзига хосликларни аниқлади. АИТ нинг тиреотоксикоз боскичидаги беморларда яллиғланиш реакцияси яллиғланиш индукторлари (ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6) кўрсаткичларининг гуморал иммунитетнинг (CD20+) сезиларли кўзғалиши

ановуляцией (22) проводилась индукция овуляции кломифен цитратом 50 мг с 5 по 9 дни менструального цикла. В результате индукции в 1-м цикле беременность наступила у 3 женщин, во 2-м цикле – у 1 женщины и в 3-м цикле – у 3 женщин.

Иммунологические и гормональные параметры в динамике лечения у пациенток с АИТ в стадии субклинического гипотиреоза представлены в подглаве 5.2. На первом этапе восстановления репродуктивной функции нами проведена коррекция тиреоидного статуса у женщин с АИТ в стадии субклинического гипотиреоза. 1 подгруппу составило 50 человек, которым был назначен левотироксин в дозе 50-75 мкг. 2 подгруппу составило 56 человек, которым было назначен тиамазол в дозе 10 мг в сутки и левотироксин – 50-100 мкг. Иммунологические исследования в динамике через 3 месяца лечения проведены у 20 пациенток, отобранных по 10 женщин из каждой подгруппы. Оценка тиреоидного статуса и уровней гонадотропинов и стероидных гормонов яичников проведена через 6 месяцев лечения АИТ.

Динамика содержания провоспалительных цитокинов в зависимости от вида коррекции показала достоверное снижение ИЛ-1 $\beta$  в обеих подгруппах, с  $75,8\pm 49,6$  пг/мл до  $32,7\pm 36,3$  пг/мл ( $p<0,01$ ) после монотерапии и с  $74,1\pm 56,5$  пг/мл до  $24,7\pm 43,4$  пг/мл ( $p<0,05$ ) после комбинированной терапии. Значения ИЛ-6 снизились в обеих группах после лечения, с  $123,1\pm 67,6$  пг/мл до  $57,2\pm 43,5$  пг/мл ( $p<0,01$ ) после монотерапии и с  $144,7\pm 66,3$  пг/мл до  $25,2\pm 59,2$  пг/мл ( $p<0,001$ ) после комбинированной терапии. Средние значения ИЛ-18 в динамике лечения повысились, а уровни ФНО- $\alpha$  снизились, хотя различия результатов оказались значимыми. В результате коррекции АИТ в стадии субклинического гипотиреоза получены значимые изменения в уровне CD20+-лимфоцитов после комбинированной терапии с  $24,8\pm 2,9\%$  до  $21,0\pm 2,7\%$ , при этом абсолютное количество клеток снизилось в обеих подгруппах. Содержание CD25+-лимфоцитов, ранних активационных маркеров значимо повысилось после лечения в 1 подгруппе и составило  $21,9\pm 1,7\%$  относительно  $20,4\pm 1,3\%$  до лечения ( $p<0,05$ ), абсолютное количество при этом, значимо повысилось в обеих подгруппах. Уровень CD95+-лимфоцитов, маркеров активации процессов апоптоза значимо снизился в обеих подгруппах после лечения и составил 1 подгруппе  $26,4\pm 6,7\%$  относительно  $33,7\pm 6,3\%$  до лечения ( $p<0,05$ ) и 2 подгруппе  $26,2\pm 5,6\%$  относительно  $33,9\pm 6,4\%$  до лечения во 2 подгруппе ( $p<0,01$ ). Уровень АТГ в итоге 6 месячной коррекции в 1 подгруппе снизился в 1,1 раз ( $p<0,05$ ), во 2 подгруппе снизился в 3,7 раз ( $p<0,001$ ). Уровень АТПО в результате лечения в 1 подгруппе снизился в 1,2 раза ( $p<0,01$ ), во 2 подгруппе снизился в 3 раза ( $p<0,001$ ).

На фоне 6-месячной коррекции АИТ в стадии субклинического гипотиреоза отмечена положительная динамика в уровне гонадотропинов. Уровень ФСГ в 1 подгруппе повысился с  $4,0\pm 2,5$  МЕ/л до  $4,4\pm 2,0$  МЕ/л ( $p<0,001$ ), во 2 подгруппе повысился более значимо с  $4,3\pm 2,5$  МЕ/л до  $6,8\pm 2,3$  МЕ/л ( $p<0,001$ ). В уровне ЛГ на фоне коррекции АИТ отмечалась тенденция



процесса, подтвержденное повышенными значениями ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и через 3 месяца. Во 2 подгруппе наблюдалась иная тенденция в уровне ИЛ-18, который снизился на фоне коррекции и составил 147,4 $\pm$ 76,2 пг/мл ( $p < 0,001$ ), при этом содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  также значительно снизились относительно исходных значений до лечения.

Изучение относительного и абсолютного числа маркеров активации лимфоцитов у женщин с АИТ в стадии тиреотоксикоза показало, что уровень CD20+-лимфоцитов достоверно не изменился в 1 подгруппе пациенток, получивших монотерапию, однако в результате комбинированной терапии во 2 подгруппе наблюдалось снижение до 20,5 $\pm$ 3,4% по сравнению с 24,1 $\pm$ 3,0% до лечения ( $p < 0,001$ ). Содержание CD25+-лимфоцитов значительно повысилось лишь во 2 подгруппе и составило в среднем 20,6 $\pm$ 2,3% по сравнению с 19,1 $\pm$ 2,0% до лечения ( $p < 0,05$ ). Количество лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген (CD95+) в крови у больных после лечения во 2 подгруппе значительно снизилось и составило 24,2 $\pm$ 5,2% по сравнению с 36,0 $\pm$ 6,2% до лечения ( $p < 0,001$ ). Результаты изучения уровня антитиреоидных антител показали, в 1 подгруппе отмечалось повышение концентрации АТГ и АТПО, тогда как во 2 подгруппе наблюдалось значимое снижение АТГ в 3,5 раза и АТПО в 2,6 раз.

Результаты изучения уровня гонадотропинов у женщин с АИТ в стадии тиреотоксикоза после 6 месячной коррекции показали достоверное повышение среднего значения ФСГ у пациенток во 2 подгруппе – с 5,6 $\pm$ 3,2 МЕ/л до 7,4 $\pm$ 1,5 МЕ/л ( $p < 0,001$ ), в 1 подгруппе данный параметр имел тенденцию к снижению. На фоне коррекции АИТ отмечалась тенденция к снижению уровня ЛГ в обеих подгруппах. Содержание пролактина достоверно снизилось во 2 подгруппе и составило в среднем 9,4 $\pm$ 3,7 нг/мл относительно 14,6 $\pm$ 7,3 нг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ), в 1 подгруппе уровень пролактина значительно не изменился. На фоне лечения отмечена положительная динамика в уровне прогестерона у пациенток получивших комбинированную терапию АИТ (9,6 $\pm$ 4,3 нг/мл относительно 5,4 $\pm$ 4,0 нг/мл до лечения,  $p < 0,001$ ).

Результаты оценки функционального состояния яичников показали, что у пациенток в 1 подгруппе ановуляторный цикл сохранился у 13 (40,6%) пациенток, при этом СЛНФ отмечен был у 3 женщин, овуляция произошла у 19 (59,4%) женщин, из них НЛФ была отмечена у 12 пациенток, беременность наступила у 1 женщины. Во 2 подгруппе женщин ановуляция сохранилась у 8 (25,8%), овуляция произошла у 23 (74,2%) женщин, при этом НЛФ отмечалась у 9, беременность наступила у 5 женщин.

Следующим этапом восстановления репродуктивной функции явилась коррекция функционального состояния яичников. Всем пациенткам (42) обследованных подгрупп с сохранившейся ановуляцией и НЛФ назначали препарат содержащий этинилэстрадиол 30 мкг/дроспиренон 3 мг с 5 дня менструального цикла по 1 таблетке в течение 21 дня, на период 3 циклов с последующей оценкой функционального состояния яичников. В результате применения комбинированного орального контрацептива (КОК) беременность наступила у 3 пациенток. У пациенток с сохранившейся

билан узвий боғлиқлиги аниқланди. Бу эса антитиреоид аутоантитаначалар (АТПО) ишлаб чиқарилиши билан кечди. Ўз навбатида келгусида ҚБ хужайралари апоптози фаоллашди (CD95+). Манифест гипотиреоз ва эутиреоз босқичида тўғридан-тўғри алоқалар фақатгина ИЛ-6, АТПО, CD20+ ва CD95+ лар ўртасида кузатилди. Эутиреоз босқичида АИТ нинг бошқа босқичларидан фарқли равишда корреляцион алоқа ИЛ-1 $\beta$  ва АТГ ўртасида аниқланди. Субклиник гипотиреоз босқичида тўғридан-тўғри корреляцион алоқа фақатгина CD20+ ва АТПО ва CD95+ ва АТПО лар ўртасида белгиланди.

Диссертациянинг «**Аутоиммун тиреоидитли аёллар репродуктив фаолияти бузилишини тўғрилаш турли протоколлари самарасини қийсий таққослаш**» деб номланган бешинчи бобида АИТ нинг касаллик босқичидан келиб чиқиб даволанаётган беморларни даволаш жараёнида иммунологик ва гормонал параметрлари тадқиқоти натижалари келтирилган. 5.1 бўлимда «АИТ нинг тиреотоксикоз босқичидаги беморларни даволаш жараёнида иммунологик ва гормонал параметрлари» ёритиб берилган. Тухумдонларда гормонал етишмовчиликни даволаш мақсадида биринчи босқичда қалқонсимон безнинг функционал ҳолатини даволаш ишлари олиб борилди. АИТ нинг тиреотоксикоз босқичидаги беморлардан 2 гуруҳча: 1 гуруҳчадагиларга (32 та аёл) симптоматик терапия: кардиоселектив  $\beta$ -блокатор метопролол 25 мгдан суткасига 2 марта тайинланди. 2 гуруҳчадагиларга (33 та аёл) – мужассамланган терапия: тиамазол 1 суткада 10 мгдан + левотироксин натрий 25-50 мкг дозада ўтказилди.

АИТ ни даволаш жараёнида иммунологик параметрлар динамикасини ўрганиш 3 ойдан сўнг 20 та аёлда олиб борилди: 10 та аёл 1-гуруҳчадагилардан ва 10 та аёл 2 –гуруҳчадагилардан. Тиреоидит омил ва гонадотропинлар миқдорини ҳамда тухумдонлар стероид гормонларини ўрганиш даволашдан 6 ой ўтгандан сўнг олиб борилди.

Тиреотоксикоз босқичидаги аутоиммун тиреоидит кузатилаётган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар таркиби таҳлили ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  мужассамланган терапиядан сўнг сезиларли даражада пасайганини кўрсатди ( $p < 0,001$ ). ИЛ-1 $\beta$  миқдори ҳам даволашдан сўнг 2-гуруҳчадагиларда 8,5 мартага пасайди ва даволашга қадар бўлган 86,5 $\pm$ 44,3 пг/мл кўрсаткичга қараганда ўртача 10,2 $\pm$ 3,6 пг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ), ИЛ-6 кўрсаткичи даволашдан сўнг 7,1 мартага пасайди ва даволашга қадар бўлган 102,3 $\pm$ 64,5 пг/мл билан таққослаганда ўртача 14,4 $\pm$ 8,8 пг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ) ва ФНО- $\alpha$  кўрсаткичи даволашдан кейин 6,7 мартага пасайди ва даволашга қадар бўлган 64,2 $\pm$ 40,1 пг/мл билан таққослаганда ўртача 9,6 $\pm$ 7,4 пг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Симптоматик терапия метопролол билан 1-гуруҳчадагиларда, патогенетик терапиянинг йўқлиги ҳисобига даволашга қадар бўлган кўрсаткичларга нисбатан ИЛ-1 $\beta$  ва ИЛ-6 миқдорининг етарлича пасаймаганини ва ИЛ-18 ва ФНО- $\alpha$  миқдорининг ошганлигини кузатиш мумкин. ИЛ-18 1-гуруҳчадагиларда ошди ва 193,7 $\pm$ 105,0 пг/млни ташкил этди, бу эҳтимол ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  кўрсаткичлари юқори турганлиги исботловчи, аутоиммун яллиғланиш жараёни сақланиб турганлиги билан

боғлиқ бўлиши мумкин. 2-гурухчадагиларда ҳам ИЛ-18 микдориди шу кўрсаткич кузатилди, яъни, даволаш натижасида пасайиш кузатилди ва  $147,4 \pm 76,2$  пг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ), бунда ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  таркиби даволашга қадар келтирилган кўрсаткичларга нисбатан сезиларли пасайди.

АИТ нинг тиреотоксикоз босқичидаги аёлларда лимфоцит фаолловчи маркерларнинг нисбий ва мутлақ микдори ўрганилганда, CD20+ лимфоцитлар микдори монотерапия олган 1-гурухчадаги беморларда ўзгармаган, мужассамланган терапия олган 2-гурухчадагиларда даволашга қадар кузатилган  $24,1 \pm 3,0\%$  билан таққослаганда  $20,5 \pm 3,4\%$  гача пасайиш кузатилган ( $p < 0,001$ ). CD25+ лимфоцитлар таркиби фақатгина 2-гурухчадагиларда сезиларли ошган ва даволашгача  $19,1 \pm 2,0\%$  билан таққослаганда ўртача  $20,6 \pm 2,3\%$  ни ташкил этган ( $p < 0,05$ ). 2-гурухчадаги беморларда даволанишдан кейин қондаги лимфоцитлар микдори, экспрессияловчи Fas-антиген (CD95+) сезиларли пасайди ва даволашгача бўлган  $36,0 \pm 6,2\%$  билан таққослаганда  $24,2 \pm 5,2\%$  ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Антитиреоид антитанача кўрсаткичи натижаларини ўрганишда 1-гурухчадагиларда АТГ ва АТПО концентрациялари ошганлигини, 2-гурухчадагиларда – АТГ 3,5 мартага ва АТПО 2,6 мартага пасайганини кузатиш мумкин.

6 ойлик даволашдан сўнг АИТ нинг тиреотоксикоз босқичидаги аёлларда гонадотропинлар микдори натижаларини ўрганиш ФСГ нинг ўртача кўрсаткичи 2-гурухчадаги беморларда  $5,6 \pm 3,2$  МЕ/лдан  $7,4 \pm 1,5$  МЕ/л гача ошганини кўрсатди ( $p < 0,001$ ), 1-гурухчадагиларда ушбу параметр пасайганини даволаш мумкин. АИТ ни даволашда ЛГ микдорининг пасайиши иккала гурухчадагиларда ҳам кузатилди. Пролактин таркиби 2-гурухчадагиларда пасайган ва даволашга қадар  $14,6 \pm 7,3$  нг/млга нисбатан ўртача  $9,4 \pm 3,7$  нг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ), 1-гурухчадагиларда пролактин микдориди сезиларли ўзгариш кузатилмади. Мужассамланган даволашдан сўнг прогестерон микдориди ижобий натижа кузатилди (даволашгача бўлган  $5,4 \pm 4,0$  нг/мл нисбатан  $9,6 \pm 4,3$  нг/мл,  $p < 0,001$ ).

Тухумдонларнинг функционал ҳолатини баҳолаш натижалари шуни кўрсатдики, 1-гурухчадагиларда ановулятор цикл 13 та аёлда ( $40,6\%$ ) сақланиб қолган, ОБФЛС 3 та аёлда аниқланган, овуляция 19 та ( $59,4\%$ ) аёлда рўй берди, улардан ЛФЕ 12 та беморда аниқланган, хомиладорликка 1 та аёл эришди. 2-гурухчадаги аёллардан ановуляция 8 тасида ( $25,8\%$ ) сақланиб қолган, овуляция 23 тасида ( $74,2\%$ ) рўй берди, шундан ЛФЕ 9 та аёлда аниқланди, 5 та аёл хомиладор бўла олди.

Репродуктив фаолиятни тиклашнинг кейинги босқичи тухумдонлар функционал ҳолатини даволашдан иборат бўлди. Гуруҳ остида текширилаётган ановуляция ва ЛФЕ сақланиб қолган барча беморларга (42) этинил-эстрадиол таркибли дори воситаси 30 мкг/дроспиренон 3 мг хайзнинг 5-кунидан 1 таблеткадан 21 кун давомида, 3-ой тухумдонлар функционал ҳолатидан келиб чиқиб тайинланди. Орал контрацептив воситаларидан фойдаланиш натижасида (КОК) хомиладорлик 3 та аёлда кузатилди.

анализ выявил и ряд особенностей. У пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза наблюдалась прямая значимая связь уровня индукторов воспалительной реакции (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) с выраженной стимуляцией гуморального иммунитета (CD20+), сопровождающегося выработкой антитиреоидных аутоантител (АТПО) с последующей активацией процессов апоптоза клеток ЩЖ (CD95+). В стадии манифестного гипотиреоза и эутиреоза прямые взаимосвязи наблюдались лишь между ИЛ-6, АТПО, CD20+ и CD95+. В стадии эутиреоза в отличие от других стадий АИТ выявлена корреляционная связь между ИЛ-1 $\beta$  и АТГ. В стадии субклинического гипотиреоза прямые корреляционные связи отмечены лишь между CD20+ и АТПО и CD95+ и АТПО.

В пятой главе диссертации «**Результаты сравнительного изучения эффективности различных протоколов коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом**» приведены результаты исследования иммунологических и гормональных параметров в динамике лечения у пациенток с АИТ в зависимости от стадии заболевания. В разделе 5.1 описаны «Иммунологические и гормональные параметры в динамике лечения у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза». С целью коррекции гормональной недостаточности яичников на первом этапе была проведена коррекция функционального состояния ЩЖ. Нами проведено разделение группы пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза на 2 подгруппы: 1 подгруппе (32 женщины) была назначена симптоматическая терапия: кардиоселективный  $\beta$ -блокатор метопролол по 25 мг 2 раза в сутки. 2 подгруппе (33 женщины) – была проведена комбинированная терапия: тиамазол по 10 мг в сутки + левотироксин натрия в дозе 25-50 мкг.

Изучение динамики иммунологических параметров в процессе коррекции АИТ проведено через 3 месяца у 20 пациенток: у 10 женщин из 1 подгруппы и у 10 женщин из 2 подгруппы. Изучение тиреоидного статуса и уровней гонадотропинов и стероидных гормонов яичников проведено через 6 месяцев лечения.

Анализ содержания провоспалительных цитокинов у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом в стадии тиреотоксикоза показал достоверное снижение ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  после комбинированной терапии ( $p < 0,001$ ). Так, уровень ИЛ-1 $\beta$  после коррекции во 2 подгруппе снизился в 8,5 раз и в среднем составил  $10,2 \pm 3,6$  пг/мл по сравнению с  $86,5 \pm 44,3$  пг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ), значения ИЛ-6 после коррекции снизились в 7,1 раз и в среднем составили  $14,4 \pm 8,8$  пг/мл по сравнению с  $102,3 \pm 64,5$  пг/мл до коррекции ( $p < 0,001$ ) и значения ФНО- $\alpha$  снизились в 6,7 раз после лечения и в среднем составили  $9,6 \pm 7,4$  пг/мл по сравнению с  $64,2 \pm 40,1$  пг/мл до лечения ( $p < 0,001$ ). В результате симптоматической терапии метопрололом в 1 подгруппе, в условиях отсутствия патогенетической терапии наблюдалось статистически недостоверное снижение уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 и повышением содержания ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  относительно исходных значений до лечения. ИЛ-18 в 1 подгруппе повысился и составил  $193,7 \pm 105,0$  пг/мл, что вероятно обусловлено поддержанием активности аутоиммунного воспалительного

корреляционная связь между ИЛ-6 и CD20+ ( $r=0,55$ ,  $p<0,01$ ), стимулирует образование ауто-антител – ИЛ-6 и АТПО ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Прямая корреляционная зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и CD95+ ( $r=0,50$ ,  $p<0,05$ ) и ИЛ-6 и CD95+ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствует о взаимосвязи процессов воспаления и апоптоза у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза. Уровень АТПО находился в прямой зависимости с значениями CD20+ и CD95+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) и ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) соответственно. Повреждение тиреоцитов связано с активацией процесса апоптоза помимо действия комплемент-фиксирующих цитотоксических аутоантител.

В стадии субклинического гипотиреоза наблюдалась прямая зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ) и ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,65$ ,  $p<0,05$ ), свидетельствующая о взаимосвязи развития воспалительного ответа и инициации процесса цитопатического действия на тиреоциты также, как и в стадии тиреотоксикоза. Значения АТПО находились в прямой связи с уровнем CD20+ и CD95+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) и ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) соответственно, отражающие активность гуморального иммунитета в стадии субклинического гипотиреоза и цитотоксическую направленность аутоиммунного процесса.

У женщин с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза наблюдалась аналогичная картина, отмечена прямая зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ), между ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ), свидетельствующая об активности аутоиммунного воспалительного процесса и в стадии манифестного гипотиреоза. У обследованных нами пациенток отмечена прямая корреляционная связь между ИЛ-6 и CD20+ ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ), свидетельствующая о влиянии на выработку аутоантител – ИЛ-6 и АТПО ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ), а также на индукцию процесса апоптоза – ИЛ-6 и CD95+ ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ). Аналогично, как и в других стадиях аутоиммунного процесса при манифестном гипотиреозе наблюдалась прямая зависимость с высокой степенью значимости между уровнем CD20+ и АТПО ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) и CD95+ и АТПО ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ), характеризующих активацию синтеза аутоантител против собственных тиреоцитов с последующим разрушением клеток и в стадии манифестного гипотиреоза.

В стадии эутиреоза наблюдалась прямая зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ) и между ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ) свидетельствующая об активности воспалительного процесса независимо от стадии АИТ. Выявлена зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и АТГ ( $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ) лишь у пациенток с АИТ в стадии эутиреоза. Уровень АТПО находился в прямой связи со значениями CD20+ ( $r=0,99$ ,  $p<0,001$ ) и CD95+ ( $r=0,91$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали прямо пропорциональную зависимость между ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  у всех пациенток с АИТ, которая отражает взаимосвязь активации воспалительной реакции с последующим разрушением тиреоцитов. Однако проведенный

Ановуляция холати сақланган беморларда (22) овуляцияни кўзгатиш кломифен цитрат 50 мг билан хайзнинг 5-9 кунларида олиб борилди. Индукция натижасида 1-циклда ҳомиладорлик 3 та аёлда кузатилди, 2-циклда – 1 та аёлда ва 3-циклда – 3 та аёлда кузатилди.

5.2 бўлимда «АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичидаги беморларни иммунологик ва гормонал даволаш жараёнидаги параметрлари» ёритиб берилган. Репродуктив фаолиятни тиклашнинг 1-босқичида АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичидаги аёлларда тиреоид омилни даволаш олиб борилди. 1-гуруҳчадагилар 50 кишини ташкил этди, уларга левотироксин 50-75 мкг дозада тайинланган. 2-гуруҳчадагилар 56 кишидан иборат, уларга 1 суткада 10 мг тиамазол ва 50-100 мкг левотироксин тайинланди. Иммунологик тадқиқотлар жараёнида 3 ойдан сўнг 20 та беморда, ҳар бир гуруҳчада 10 тадан аёл танланиб олиб борилди. Тиреоид статус гонадотроп ва тухумдон стероид гормонлари миқдори АИТ ни даволаш бошлангандан 6 ой ўтгач баҳоланди.

Яллигланишга хос цитокинлар таркиби динамикасида иккала гуруҳчадагиларда ҳам даволашдан ИЛ-1 $\beta$  нинг монотерапиядан кейин  $75,8\pm 49,6$  пг/млдан  $32,7\pm 36,3$  пг/млгача ( $p<0,01$ ) ва мужассамланган терапиядан кейин  $74,1\pm 56,5$  пг/млдан  $24,7\pm 43,4$  пг/млгача ( $p<0,05$ ) ишонарли пасайиши кузатилди. ИЛ-6 кўрсаткичлари даволашдан сўнг иккала гуруҳчадагиларда ҳам пасайган, монотерапиядан кейин  $123,1\pm 67,6$  пг/млдан  $57,2\pm 43,5$  пг/млгача ( $p<0,01$ ) ва мужассамланган терапиядан кейин  $144,7\pm 66,3$  пг/млдан  $25,2\pm 59,2$  пг/млгача ( $p<0,001$ ). ИЛ-18 ўртача кўрсаткичлари даволаш жараёнида ошди, ФНО- $\alpha$  миқдори эса пасайди, аммо натижалар орасидаги фарқ сезиларсиз бўлди. АИТ нинг субклиник гипотиреоз босқичида даволаш натижасида CD20+ лимфоцитлар миқдорида сезиларли ўзгаришларга эришилди, мужассамланган терапиядан кейин  $24,8\pm 2,9\%$  дан  $21,0\pm 2,7\%$  гача, бунда хужайраларнинг миқдори иккала гуруҳчада ҳам пасайди. CD25+ лимфоцитлар эрта фаоллаштирувчи маркерлар таркиби, 1-гуруҳчадагиларда даволашдан кейин сезиларли ошди ва даволашгача бўлган  $20,4\pm 1,3\%$  га нисбатан  $21,9\pm 1,7\%$  ни ташкил этди ( $p<0,05$ ), бунда абсолют миқдор иккала гуруҳчаларда ҳам ошган. CD95+ лимфоцитлар апоптоз жараёни фаоллашуви маркерлари миқдори иккала гуруҳчадагиларда ҳам даволашдан кейин сезиларли пасайиб, 1-гуруҳчадагиларда даволашгача бўлган  $33,7\pm 6,3\%$  га нисбатан  $26,4\pm 6,7\%$  ни ташкил этди ( $p<0,05$ ) ва 2-гуруҳчадагиларда даволашгача бўлган  $33,9\pm 6,4\%$  га нисбатан  $26,2\pm 5,6\%$  ни ( $p<0,01$ ) ташкил этди. 6 ойлик даволаш якунида АТГ кўрсаткичи 1-гуруҳчадагиларда 1,1 мартага пасайди ( $p<0,05$ ), 2-гуруҳчадагиларда эса в 3,7 мартага ( $p<0,001$ ) пасайди. АТПО миқдори даволаш натижасида 1-гуруҳчадагиларда 1,2 мартага ( $p<0,01$ ), 2-гуруҳчадагиларда эса 3 мартага ( $p<0,001$ ) пасайди.

АИТ субклиник гипотиреоз босқичининг 6 ойлик даволашида гонадотропинлар миқдорида ижобий силжиш кузатилди. ФСГ миқдори 1-гуруҳчадагиларда  $4,0\pm 2,5$  МЕ/лдан  $4,4\pm 2,0$  МЕ/лгача ошди ( $p<0,001$ ), 2-гуруҳчадагиларда эса анча сезиларли ошди  $4,3\pm 2,5$  МЕ/лдан  $6,8\pm 2,3$  МЕ/л

гача ( $p < 0,001$ ). ЛГ микдорида пасайиш кузатилди, кўпроқ 2-гуруҳчадагиларда –  $6,5 \pm 4,6$  МЕ/л дан  $5,3 \pm 0,9$  МЕ/л гача ( $p < 0,05$ ). АИТ ни даволаш натижасида пролактин микдори 1-гуруҳчадагиларда  $16,0 \pm 7,6$  нг/мл дан  $14,6 \pm 6,8$  нг/мл гача пасайди ( $p < 0,01$ ) ва 2-гуруҳчадагиларда  $15,7 \pm 7,9$  нг/мл дан  $10,2 \pm 5,2$  нг/мл гача пасайди ( $p < 0,001$ ). Эстрадиол ва прогестерон кўрсаткичлари 2-гуруҳчадагиларда сезиларли ошди. Эстрадиол микдори 1-гуруҳчадагиларда  $48,0 \pm 29,5$  пг/мл дан  $54,6 \pm 24,7$  пг/мл гача кўтарилди ( $p < 0,01$ ). 2-гуруҳчадагиларда эса  $48,8 \pm 28,5$  пг/мл дан  $75,5 \pm 26,6$  пг/мл гача кўтарилди ( $p < 0,001$ ). Прогестерон микдори 1-гуруҳчадагиларда  $4,3 \pm 2,5$  нг/мл дан  $5,1 \pm 1,7$  нг/мл гача ( $p < 0,01$ ) кўтарилган бўлса, 2-гуруҳчадагиларда  $4,6 \pm 2,3$  нг/мл дан  $9,2 \pm 3,9$  нг/мл гача кўтарилди ( $p < 0,001$ ).

Функционал ташхис синамалари бўйича тухумдонлар функционал ҳолатини баҳолаш шунини кўрсатдики, 1-гуруҳчадагиларда ановуляция 17 та (35,4%) аёлда сақланган, улардан 7 тасида ОБФЛС кузатилган, овуляция 31 тасида (64,6%) рўй берган, улардан 9 тасида ЛФЕ аниқланган, 5 та бемор ҳомиладор бўлишга эришган. 2-гуруҳчадагиларда ановуляция 15 та (27,8%) беморда сақланган, улардан 4 тасида ОБФЛС аниқланган, овуляция 39 та аёлда (72,2%) рўй берган, улардан 8 нафариди ЛФЕ кузатилган, 6 та беморда ҳомиладорлиликка эришилди.

Репродуктив фаолиятни тиклашнинг кейинги босқичи тухумдонларнинг функционал ҳолатини даволашдан иборат. Барча гуруҳлардаги ановуляция ва ЛФЕ ( $n=49$ ) билан сақланиб қолган барча гуруҳ беморларга этинилэстрадиол 30 мкг/дроспиренон 3 мг таркибли мужассамланган орал контрацептив воситаси хайзнинг 5-кунидан 1 таблеткадан 21 кун мобайнида, уч цикл давомида тухумдоннинг кейинги функционал ҳолатини эътиборга олган ҳолда тайинланди, оральни қабул қилиш режимида буюрилганда овуляция 64,8% беморда кузатилди, шулардан 4 таси ҳомиладор бўла олди. Ановуляция сақланиб қолган беморларда ( $n=25$ ) овуляция қўзғатиш 50 мг кломифен цитрат билан хайзнинг 5-9-кунларида ўтказилди. Индукция натижасида 1-циклда ҳомиладорлик 2 беморда, 3-циклда 6 беморда кузатилди, 2-циклда – ҳомиладорлик ҳеч қандай кузатилмади.

5.3 бўлимда «АИТнинг манифест гипотиреоз босқичидаги беморларни даволаш жараёнида иммунологик ва гормонал параметрлари» ёритиб берилган. Бизда даволаш протоколдан келиб чиқиб манифест гипотиреоз билан даволанувчи беморлардан 2 та гуруҳча шакллантирилди: 1-гуруҳчадагиларга ( $n=38$ ) левотироксин 75-150 мкг дозада тайинланди, 2-гуруҳчадагиларга ( $n=42$ ): 1 суткада 10 мг дозада тиамазол ва левотироксин – 100-200 мкг гача тайинланди. Иммунологик параметрлар 3 ойдан сўнг 20 та АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичида даволанаётган беморларда ҳар бир гуруҳчада 10 тадан аёл танлаб ўрганилди. Тиреоид статус баҳоси, гонадотропин ва тухумдон стероид гормонлари микдори 6 ойдан сўнг ўрганилди.

АИТ нинг манифест гипотиреоз босқичини даволашда ИЛ-1 $\beta$  микдорида аниқ пасайиш мужассамланган терапияда даволаш курсидан сўнг  $69,4 \pm 48,7$  пг/мл дан  $7,0 \pm 2,6$  пг/мл гача ( $p < 0,01$ ) пасайди. Шунингдек, мужассамланган

в целом. Отмечено достоверное снижение абсолютного числа клеток с маркером CD25+ у пациенток с АИТ во всех стадиях, однако относительное значение было сниженным в стадии тиреотоксикоза и эутиреоза. Повышенная экспрессия рецепторов CD95+ указывает на дисбаланс активационных сигналов, что ведет к развитию иммунного ответа по пути апоптоза. При этом, в стадии эутиреоза повышенная экспрессия CD95+, была менее выраженной, чем при тиреотоксикозе и гипотиреозе.

Таким образом, сравнительный анализ изученных параметров клеточного, гуморального и цитокинового статуса у больных АИТ и нарушением репродуктивной функции позволило установить выраженные изменения в уровне показателей. Наиболее высокие титры антитиреоидных антител наблюдались у пациенток в стадии манифестного и субклинического гипотиреоза. Значительные отклонения ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  отмечены у всех пациенток с АИТ, наиболее выраженная активация провоспалительных цитокинов отмечалась у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза и эутиреоза. Выраженная активация В-лимфоцитов с фенотипом CD20+ отмечена у женщин во всех стадиях аутоиммунного процесса. Отмечено снижение маркеров ранней активации CD25+ у пациенток в стадии тиреотоксикоза и эутиреоза. Наиболее выраженная экспрессия рецепторов CD95+ регистрировалась у пациенток в стадии тиреотоксикоза и манифестного гипотиреоза, менее выраженная при эутиреозе. Полученные результаты позволили определить основные критерии прогрессирования аутоиммунного процесса и их динамику в зависимости от стадии АИТ. Для уточнения связи параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета и провоспалительных цитокинов нами проведен анализ корреляционной зависимости данных параметров в зависимости от стадии АИТ.

Нами изучена корреляционная зависимость между иммунными показателями дифференцированно в зависимости от функционального состояния ЩЖ. В стадии тиреотоксикоза выявлена прямая зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $r=0,84$ ,  $p < 0,001$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,57$ ,  $p < 0,01$ ), ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Изучение корреляционной связи между цитокинами и маркерами активации лимфоцитов, показало значимую прямую зависимость между ИЛ-1 $\beta$  и CD20+ ( $r=0,49$ ,  $p < 0,05$ ), между ИЛ-1 $\beta$  и АТПО ( $r=0,48$ ,  $p < 0,05$ ), характеризующих общность механизмов

воспалительного ответа и активации гуморальной иммунной системы, сопровождающегося выработкой АТПО у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза. Провоспалительный цитокин ИЛ-6 аналогично, что и ИЛ-1 $\beta$  усиливает В-клеточную пролиферацию, об этом свидетельствует значимая

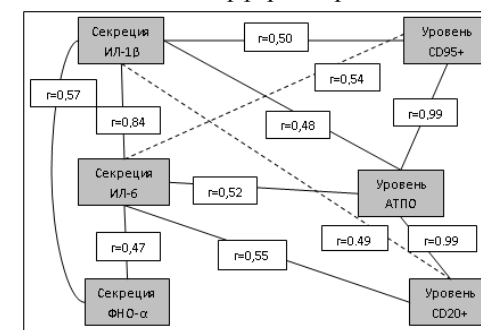


Рис.2. Корреляционные взаимосвязи иммунологических параметров у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза.

большей частотой наблюдался СЛНФ 36 (48,6%), ановуляция отмечена у 23 (31,1%), НЛФ у 15 (20,3%).

В четвертой главе диссертации «Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом и нарушением репродуктивной функции» изучены особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин с нарушением репродуктивной функции и АИТ в зависимости от стадии заболевания.

Целью данного раздела исследования явилось установление особенностей цитокиноопосредованных механизмов дисрегуляции иммунной системы и охарактеризовать изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у пациенток с АИТ и нарушением репродуктивной функции.

Для достижения поставленной цели среди всех пациенток с нарушением репродуктивной функции и АИТ (465) было отобрано 80 женщин, у которых уровень АТПО и АТГ были более чем в 5 раз выше нормативных параметров указанных в тест-наборе: 20 пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза, 20

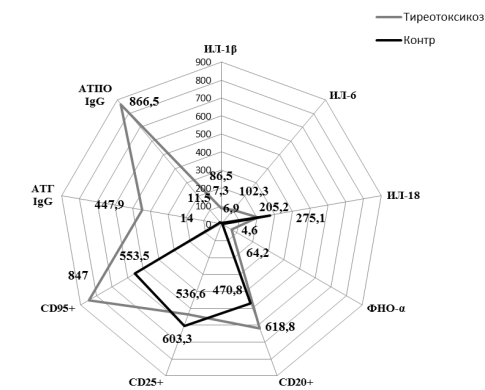


Рис 1. Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза

пациенток с АИТ в стадии субклинического гипотиреоза, 20 пациенток с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза и 20 пациенток с АИТ в стадии эутиреоза. Контрольную группу составили 10 женщин без патологии ЩЖ.

Наиболее высокие значения ИЛ-1β были обнаружены у пациенток с тиреотоксикозом (83,2±44,2 пг/мл) и эутиреозом (81,1±49,6 пг/мл). Менее выраженная реакция была обнаружена при манифестном гипотиреозе и концентрация

ИЛ-1β составила 63,1±47,7 пг/мл. Иная картина наблюдалась в уровне ИЛ-6. Наиболее высокие значения были выявлены при субклиническом гипотиреозе (133,9±66,1 пг/мл), сравнительно низкие – при тиреотоксикозе (88,9±62,5 пг/мл). У всех пациенток с АИТ определялись достоверно высокие уровни ФНО-α, наиболее высокие значения получены в группе женщин с эутиреозом (79,9±62,0 пг/мл) и тиреотоксикозом (61,4±39,6 пг/мл). Значения ИЛ-18 оставались в пределах нормативных параметров у всех пациенток с АИТ, но были достоверно низкими относительно контроля.

При анализе содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, было показано значимое повышение относительного и абсолютного числа CD20+клеток у женщин с АИТ во всех стадиях аутоиммунного процесса по сравнению с контролем, что позволяет говорить об активации В-клеточного звена иммунной системы

терапии ИЛ-6 микдори хам 111,3±73,4 пг/мл дан 16,8±10,9 пг/мл гача (p<0,01) ишонарли пасайиши кузатилди. ФНО-α га келадиган бўлсак, унинг хам таркиби мужассамланган терапия натижасида сезиларли пасайди ва даволашга қадар 66,9±64,7 пг/мл га нисбатан 4,9±1,9 пг/мл ни ташкил этди (p<0,01). ИЛ-18 таркибида иккала гуруҳчадагиларда хам даволашга қадар ва даволанишдан кейин ҳеч қандай ўзгариш бўлмади ва охиригача ўз норматив курсаткичларида қолди. Левотироксин билан монотерапияда 1-гуруҳчадагиларда беморларда ИЛ-1β микдори ошганлигини кузатиш мумкин, лекин ўртача кўрсаткичларда даволашга қадар ва даволанишдан кейинги фарқ унчалик ишонарли эмас. ИЛ-6, ИЛ-18 ва ФНО-α нинг ўртача кўрсаткичи оз микдорда пасайди, кўрсаткичлар нормативдан бир неча баробар баландлигича қолди, бу эҳтимол АИТ нинг манифест гипортиреоз босқичидаги аёлларда яллиғланишга хос цитокин концентрациясига левотироксиннинг сезиларли таъсири йўқлигидандир. CD20+-лимфоцитлари микдори 2-гуруҳчадагиларда сезиларли пасайди ва даволанишга қадар 25,8±2,2% га нисбатан ўртача 24,2±3,0% ни ташкил этди (p<0,01). Қондаги CD25+-лимфоцитлар таркиби 2 гуруҳчадагиларда аниқ кўпайди ва даволашга қадар 22,3±1,7% билан таққослаганда ўртача 25,7±2,3% ни ташкил этди (p<0,001). CD95+-лимфоцитларнинг сезиларли пасайиш кўрсаткичи фақатгина 2-гуруҳчадагиларда кузатилди ва даволашга қадар 36,3±7,0% билан таққослаганда ўртача 27,3±6,6% ни ташкил этди (p<0,01). Антииреод антитанача кўрсаткичида 1-гуруҳчадагиларда даволаш натижаси аниқ пасайиш бермади. 2-гуруҳчадагиларда эса АТГ нинг 384,4±356,1 МЕ/мл дан 129,9±197,8 МЕ/мл гача (p<0,001) ва АТПО нинг 756,9±797,1 МЕ/мл дан 202,9±411,6 МЕ/мл (p<0,001) гача ишонарли пасайиши аниқланди.

Манифест гипортиреозли беморларда тиреодид статусни 6 ойлик даволашдан сўнг гонадотропинлар микдориди ижобий ўзгаришлар аниқланди. ФСГ микдори 1-гуруҳчадагиларда кўтарилди ва даволашга қадар 2,6±0,7 МЕ/л га нисбатан ўртача 4,0±1,3 МЕ/л ни ташкил этди (p<0,001), 2 гуруҳчадагиларда 2,7±0,9 МЕ/л дан 5,3±1,2 МЕ/л гача ошди (p<0,001). ЛГ микдорининг иккала гуруҳчадагиларда хам даволашга қадар олинган кўрсаткичларга қараганда пасайиши кузатилди, бироқ иккала гуруҳчадагиларда хам ишонарли натижа аниқланмади. Пролактин таркиби иккала гуруҳчадагиларда хам пасайган, кўпроқ 2-гуруҳча, мужассамланган терапия олган беморларда сезиларли пасайгани кузатилган. Демак, пролактин микдори 1-гуруҳчада 23,5±13,8 нг/мл дан 19,8±8,8 нг/мл гача (p<0,01) пасайган, 2-гуруҳчада 21,0±13,6 нг/мл дан 15,0±8,0 нг/мл гача (p<0,001) пасайган. Эстрадиол микдори иккала гуруҳчадагиларда хам ишонарли кўрсаткичларда ошган, 36,3±18,9 пг/мл дан 49,7±18,9 пг/мл гача (p<0,001) 1-гуруҳчадагиларда, ва 37,9±15,5 пг/мл дан 63,0±18,3 пг/мл гача (p<0,001) 2-гуруҳчадагиларда. Худди шундай кўрсаткичлар прогестерон микдориди хам аниқланган, яъни, даволашдан кейин 1-гуруҳчадагиларда 3,5±2,0 нг/мл дан 5,2±2,4 нг/мл гача ошган (p<0,001), 2-гуруҳчадагиларда эса анча баландроқ, 6 ойлик даволашдан сўнг 3,7±1,8 нг/мл дан 7,2±3,1 нг/мл гача (p<0,001) кўтарилган.

Манифест гипотиреозли беморлардаги тухумдоннинг функционал ҳолатини баҳолаш шуни кўрсатдики, 1-гуруҳчадагиларда ановуляция 18 та

беморда (47,4%) сакланиб қолган, улардан 6 тасида ОБФЛС кузатилди, 20 тасида (52,6%) овуляция рўй берди, шундан 9 тасида ЛФЕ аниқланди, 2 та аёл ҳомиладорликка эришди. 2-гурӯҳчадагиларда ановуляция 4 та беморда сакланиб қолди (33,3%), 4 тасида ОБФЛС кузатилди, овуляция 28 тасида бўлди (66,7%), шундан 5 тасида ЛФЕ кузатилди, 3 та аёл ҳомиладор бўла олди.

Ановуляция ва ЛФЕ сакланиб қолган барча аёлларда (n=46) овуляцияни тиклаш мақсадида этинилэстрадиол таркибли дори 30 мкг/дрозспиренон 3мг хайзнинг 5-кунидан 21 кун мобайнида, 3 та цикл давомида оралатилган режимда тайинланди. КОК қабул қилиш натижасида 2 фазали овуляция тикланиши 25 та аёлда (45,4%) кузатилган, ҳомиладорлик 2 та беморда рўй берди. Ановуляция сакланиб қолган беморларда (n=30) кломифен цитрат 50 мг хайзнинг 5-9 кунларида тайинланди. Овуляция индукцияси натижасида 1-циклда 2 та бемор ҳомиладорликка эришди, 2-циклда –2 та ва 3-циклда 2 та аёлда ҳомиладорлик кузатилди.

5.4. бўлимда «АИТ нинг эутиреоз босқичидаги беморларни даволаш жараёнида иммунологик ва гормонал параметрлари» ёритиб берилган. Бизда даволаш протоколидан келиб чиқиб эутиреоз билан даволанувчи мижозлардан 2 та гуруҳча шакллантирилди: 1-гуруҳчадагиларга (n=35) куйидаги даволаш тайинланди: левотироксин 25 мкг дозада, 2-гуруҳчадагиларга (n=39) эса куйидаги даволаш белгиланди: тиамазол суткада 5 мг дозада ва левотироксин – 25-50 мкг. АИТ ни даволаш жараёнида иммунологик параметрларни ўрганиш 20 та эутиреоз билан беморларда ўтказилди, ҳар бир гуруҳчага 10 тадан аёл ажратиб олинди.

АИТ нинг эутиреоз босқичидаги беморлардаги цитокин омили натижалари ўрганилганда ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 ва ФНО-α мужассамланган терапия қабул қилган беморларда ишонарли пасайиши кузатилди. Даволаш натижасида ИЛ-1β концентрацияси 2-гуруҳчадагиларда 14,9 мартага пасайди ва даволашга қадар 80,7±50,3 пг/мл нисбатан ўртача 5,4±1,9 пг/мл ни ташкил этди, (p<0,001). ИЛ-6 миқдори 4,4 мартага пасайди ва даволашга қадар 89,8±66,5 пг/мл га нисбатан ўртача 20,2±27,0 пг/млни ташкил этди, (p<0,01). ИЛ-18 даволаш натижасида 1,4 мартага пасайди ва даволашга қадар бўлган 142,4±52,8 пг/мл билан таққослаганда ўртача 103,2±24,9 пг/млни ташкил этди (p<0,01). ФНО-α миқдори 12,2 мартага пасайди - даволашга қадар бўлган 94,0±64,9 пг/мл билан таққослаганда ўртача 7,7±6,7 пг/млни ташкил этди (p<0,01). Монотерапияда фақат ИЛ-1β, ИЛ-6 ва ФНО-α миқдорида ишонарли пасайиш кузатилди. ИЛ-1β миқдори 2,5 мартага пасайди ва даволашга қадар бўлган 81,4±51,5 пг/мл нисбатан ўртача 32,8±46,0 пг/млни ташкил этди (p<0,05). ИЛ-6 миқдори 2,2 мартага пасайди ва даволашга қадар 132,0±78,4 пг/мл билан таққослаганда ўртача 59,7±80,6 пг/млни ташкил этди (p<0,05). ФНО-α миқдори 3,8 мартага пасайди ва даволашга қадар 65,8±58,7 пг/мл билан таққослаганда ўртача 17,5±28,5 пг/млни ташкил этди (p<0,05). ИЛ-18 кўрсаткичларида даволаш натижасида 1 гуруҳчадагиларда айтарли ўзгариш бўлмади.

АИТ ни даволашда 2-гуруҳчадагиларда CD20+-лимфоцитларнинг нисбий кўрсаткичларининг ишонарли пасайиши кузатилди. Қондаги CD25+-

свободной фракции тироксина (Т4с). На основании полученных данных выставлен диагноз АИТ в стадии тиреотоксикоза.

Критериями включения пациенток во 2 группу (106 пациенток) были жалобы на сухость кожных покровов, выпадение волос, сонливость, утомляемость, раздражительность, периодически сердцебиение, чувство «кома» в горле. Изменения гормонального статуса проявлялись в изолированном повышении уровня ТТГ, при нормальных параметрах Т4с. Значения АТГ были повышены у 76 (71,7%), АТПО – у 99 (93,4%) пациенток. Данные параметры соответствовали АИТ в стадии субклинического гипотиреоза.

В 3 группу включены были 80 пациенток с жалобами на сухость кожных покровов, прибавку в весе, головные боли, раздражительность, сонливость, быструю утомляемость, чувство нехватки воздуха, запоры. Наряду с повышением уровня ТТГ наблюдалось снижение значения Т4с. Значения АТПО были повышены у 100% (80) женщин, АТГ – у 88,8% (71). В данную группу были включены пациентки с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза.

Среди пациенток с нарушением репродуктивной функции и нормальными значениями ТТГ и тиреоидных гормонов у 74 (34,6%) обнаружено повышение уровня АТПО и у 62 (29,0%) повышение титра АТГ. Данных пациенток мы включили в 4 группу (n=74). Данные параметры соответствовали АИТ в стадии эутиреоза.

Нам представлялось целесообразным проведение клинико-лабораторных сопоставлений в зависимости от фазы развития заболевания и характером нарушения репродуктивной функции у женщин с АИТ. У пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза уровень ФСГ был ниже в 1,2 раза, а уровень ЛГ был повышен в 1,3 раза, уровень эстрадиола был выше в 1,1 раз, а уровень прогестерона ниже в 2,9 раз по сравнению с аналогичными параметрами, полученных в контрольной группе и у этих пациенток чаще наблюдалась НЛФ 30 (46,2%), ановуляция отмечена у 26 (40,0%), СЛНФ у 9 (13,8%).

У пациенток с АИТ в стадии субклинического гипотиреоза уровень ФСГ был ниже в 1,5 раза, эстрадиол – ниже в 1,5 раза, прогестерон был ниже в 3,6 раз, а уровень ЛГ был выше в 1,2 раза относительно аналогичных параметров, полученных в контрольной группе и с большей частотой наблюдалась ановуляция (56,6%), реже НЛФ – 25 (23,6%) и СЛНФ – 21(19,8%).

В группе пациенток с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза уровень ФСГ был ниже в 2,4 раза, эстрадиол снижен в 2,1 раз и прогестерон снижен в 4,5 раз относительно аналогичных значений, полученных в контрольной группе и для этой группы пациенток в основном была характерна ановуляция - 59 (73,7%), НЛФ отмечена у 12 (15,0%) и СЛНФ у 9 (11,3%).

У пациенток с АИТ в стадии эутиреоза уровень ФСГ был ниже в 1,3 раза, эстрадиол снижен в 1,2 раза и прогестерон снижен в 2,9 раз относительно аналогичных значений полученных в контрольной группе, с

В третьей главе диссертации «**Особенности функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом**» изучена структура причин нарушения репродуктивной функции у обследованных женщин и клиническая характеристика различных вариантов течения АИТ.

Целью данного раздела исследования явилось изучение характера и механизмов нарушения репродуктивной функции путем определения содержания гонадотропинов и стероидных гормонов у пациенток с АИТ в зависимости от фазы клинического течения заболевания.

Под наблюдением находилось 465 женщин страдающих нарушением менструального цикла и бесплодием. После первичного скринингового обследования из общего числа пациенток у 103 (22,2%) диагностировано невынашивание беременности (НБ) ранних сроков, у 362 (77,8%) бесплодие. Из числа обратившихся женщин с бесплодием у 261 (72,1%) было первичное, а у 101 (27,9%) вторичное. Из 103 пациенток с НБ до 12 недель у 30 (29,1%) был 1 самопроизвольный выкидыш, у 44 (42,7%) – 2 выкидыша, у 29 (28,2%) - 3 и более. Из 103 пациенток с НБ самопроизвольное прерывание в сроке 4-6 недель отмечено у 17 (16,5%), в сроке 6-8 недель у 45 (43,7%), в 8-10 недель у 28(27,2%) и в сроке 10-12 недель у 13 (12,6%).

С целью изучения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и уточнения патогенетических механизмов формирования нарушений менструального цикла и процессов овуляции нами изучена концентрация гонадотропинов, стероидных гормонов яичников и тиреоидный статус у 465 пациенток с нарушением репродуктивной функции. Нарушение репродуктивной функции у обследованных пациенток в 62,2% случаев было связано с гипогонадотропным состоянием, обусловленного в 25,2% гиперпролактинемией, в 54,0% дисфункцией ЩЖ, в 29,0% гиперандрогенией и в 4,7% гипергонадотропной яичниковой недостаточностью. Повышенные титры АТПО и АТГ обнаружены у 67,5% и 55,5% женщин с нарушением репродуктивной функции соответственно. Сравнительное изучение результатов клинического обследования, характера нарушения менструального цикла и уровня гормонов позволили прийти к заключению, что нарушения гонадотропной функции гипофиза могут быть обусловлены как недостаточной функцией гонадотрофов гипофиза, так и гиперпролактинемией, гиперандрогенией и дисфункцией ЩЖ.

Сопоставление результатов изучения тиреоидного статуса позволило нам сформировать 4 группы пациенток с АИТ в зависимости от функционального состояния ЩЖ:

1 группа - 65 пациенток с жалобами на приступы сердцебиения, чувство нехватки воздуха, потливость, нарушение сна, раздражительность, тремор, отечность лица и кистей рук. У данной группы пациенток отмечалось наличие в сыворотке крови повышенного титра АТПО (у 93,8%), АТГ (73,8%), характерные изменения гормонального статуса в виде низких значений ТТГ в сочетании с повышенным или нормальным содержанием

лимфоцитлар таркиби 2 ла гуруҳчадагиларда ҳам даволаш натижасида ошди, асосан мужассамланган терапиядан сўнг ва ўртача даволашга қадар бўлган  $20,7 \pm 0,9\%$  билан таққослаганда  $22,6 \pm 1,1\%$  ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). АИТ ни даволаш натижасида қондаги CD95+-лимфоцитларнинг абсолют ва нисбий пасайиши иккала гуруҳ остидаги беморларда ҳам кузатилди. АТГ миқдори мужассамланган терапиядан сўнг ишонарли пасайди ва даволашга қадар  $198,9 \pm 201,7$  МЕ/мл билан таққослаганда  $62,6 \pm 135,4$  МЕ/мл ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). АТПО кўрсаткичи иккала гуруҳчадагиларда ҳам сезиларли пасайган, 1-гуруҳчадагиларда  $476,2 \pm 630,1$  МЕ/мл дан  $386,8 \pm 464,7$  МЕ/мл гача ( $p < 0,01$ ) ва 2-гуруҳчадагиларда эса  $476,3 \pm 504,3$  МЕ/мл дан  $175,9 \pm 284,1$  МЕ/мл гача ( $p < 0,001$ ) камайган.

АИТ ни даволаш натижасида ФСГ миқдори иккала гуруҳчадагиларда ҳам ошди ва даволашга қадар бўлган  $5,0 \pm 2,7$  МЕ/л га нисбатан ўртача  $6,4 \pm 2,0$  МЕ/л ни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Пролактин миқдори иккала гуруҳчадагиларда ҳам ишонарли пасайди, 1-гуруҳчадагиларда  $11,4 \pm 6,2$  нг/млдан  $8,8 \pm 4,9$  нг/млгача ( $p < 0,001$ ), 2-гуруҳчадагиларда  $12,6 \pm 6,7$  нг/млдан  $7,7 \pm 4,1$  нг/млгача ( $p < 0,001$ ). Эстрадиол ва прогестерон миқдори иккала гуруҳчадагиларда ҳам кўтарилди. Демак, эстрадиол миқдори 1-гуруҳчадагиларда гипотиреозни даволагандан сўнг даволашга қадар  $55,1 \pm 36,4$  пг/мл билан таққослаганда ўртача  $62,5 \pm 34,0$  пг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ), прогестерон миқдори эса даволашга қадар  $4,9 \pm 4,5$  нг/млга нисбатан ўртача  $7,0 \pm 4,1$  нг/млни ташкил этди ( $p < 0,001$ ). Иккинчи гуруҳчадагиларда эстрадиол миқдори ишонарли кўтарилди: даволашга қадар  $64,7 \pm 42,5$  пг/млга нисбатан ўртача  $74,7 \pm 27,5$  пг/млни ташкил этади ( $p < 0,05$ ), прогестерон миқдори эса даволашга қадар  $5,7 \pm 5,6$  нг/мл га нисбатан ўртача  $9,2 \pm 5,0$  нг/млни ташкил этади ( $p < 0,001$ ).

Тухумдонларнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун ўтказилган синама натижаларига кўра биринчи гуруҳ остидаги беморларда ановуляция 9 та аёлда (28,1%) сақланиб қолган, ОБФЛС 3 нафар аёлда кузатилди, овуляция 23 та беморда (71,9%) рўй берди, ЛФЕ 4 нафар аёлда кузатилди, 4 нафар аёл ҳомиладорликка эришди. Иккинчи гуруҳчадагиларда эса ановуляция 9 нафар аёлда (25,7%) сақланиб қолган, ОБФЛС 2 нафар аёлда кузатилди, овуляция 26 нафар (74,3%) аёлда рўй берди, бундан ЛФЕ 4 нафарида кузатилди, 5 нафар аёл ҳомиладор бўла олди.

Ановуляция ва ЛФЕ сақланиб қолган барча аёлларда ( $n=26$ ) репродуктив фаолиятни тиклаш мақсадида этинилэстрадиол таркибли дори 30 мкг/дропиренон 3 мгдан хайзнинг 5-кундан 21 кун мобайнида 3 ой давомида тайинланди. 2 фазали циклнинг қайта тикланиши 14 та (53,8%) беморда кузатилди, 6 таси ҳомиладор бўла олди. Ановуляция сақланган 12 та беморда овуляцияни кўзғатиш мақсадида кломифен цитрат 50 мг дан хайзнинг 5-кунидан 9-кунгача тайинланди. Овуляцияни кўзғатиш натижасида 1-циклда ҳомиладорлик 2 та беморда кузатилди, 3-циклда 2 та беморда кузатилди, 2-циклда эса ҳомиладорлик бўлмади. Шундай экан, АИТ ни даволаш ва тиреоид дисбалансни тиклаш орқали репродуктив фаолияти бузилган ва АИТ кузатилган 325 та аёлдан фақатгина 44 таси ҳомиладор бўла

олди. Тухумдонлар стимуляцияси натижасида эса 40 та аёл ҳомиладорликка эриша олди.

### ХУЛОСА

1. Репродуктив фаолият бузилиши мавжуд 465 аёлларда ўтказилган комплекс клиник, иммунологик ва гормонал тадқиқотлар натижасида уларда аутоиммун тиреоидит касаллигининг кўп учраши (69,9%) ва унинг роли юқорилиги аниқланди.
2. Аутоиммун тиреоидитнинг барча босқичларида аутоиммун жараёнининг фаоллашуви аёллар иммун тизимидаги ўзгаришлар CD20+, CD95+ лимфоцитлар сони, АТА ва яллиғланишга ҳос цитокинлар миқдорининг ортиши, ҳамда CD25+-лимфоцитлар сони ва ИЛ-18 миқдорининг пасайиши билан намоён бўлади.
3. Корреляцион таҳлил натижалари аутоиммун тиреоидит барча босқичларида АТА миқдори билан яллиғланишга ҳос цитокинлар ИЛ-1β, ИЛ-6 ва ФНО-α ҳамда CD20+ ва CD95+лимфоцитларнинг тўғри пропорционал боғликлиги аниқланди.
4. Аутоиммун тиреоидитли аёллар касаллигининг турли босқичларида гипоталамус-гипофиз-тухумдон тизими фаолияти хусусиятларида гонадотроп ва тухумдон стероид гормонлари миқдорининг камайиши аниқланди, тиреотоксикоз ҳолатида лютеин фаза етишмовчилиги (46,2%), субклиник ва манифест гипотиреозда ановуляция (тартиб бўйича 56,6% ва 73,7%) ва эутиреозда овуляция бўлмаган фолликулнинг лютеинизацияси синдроми (48,6%) кузатилди.
5. Аутоиммун тиреоидитли аёллар тиамазол ва левотироксин билан даволаганда, левотироксин билан монотерапияга нисбатан, тиреоид ва иммун дисбалансининг меъёрлашуви, АТА миқдорининг ишонарли камайиши, гонадотропинлар ва тухумдон стероид гормонлари миқдорининг ишонарли ортиши, натижада репродуктив фаолиятнинг тикланиши 1,5 баробар кўпроқ кузатилди.

менструального цикла, оценку уровня прогестерона проводили на 20-22й дни цикла. В работе использовались стандартные наборы для иммуноферментного определения гормонов немецкой фирмы «Human».

При ультразвуковом исследовании определяли положение матки, оценивали характер ее контуров и внутреннюю структуру. Проводили исследование срединного маточного эха (м-эха), соответствие дню и фазе менструального цикла, циклические изменения. Ультразвуковая эхометрия матки и яичников проведена на аппарате «MindrayDC-3». Режим работы аппарата: изображение в модуле В, ультразвуковая головка 5,0 МГц электронный конвексный датчик, 384 элемента, радиус 40 мм, секреторный угол 60°. Ультразвуковое исследование ЩЖ проведено мультисекторным линейным датчиком 7,5 МГц с использованием различных режимов сканирования. Обследование пациенток включало серошкальную эхографию (определение линейных размеров ЩЖ, расчет объема ткани, оценка эхоструктуры и эхогенности). В качестве главных ультразвуковых признаков, позволяющих установить аутоиммунный характер поражения ЩЖ при серошкальной эхографии, использовались такие критерии, как диффузная неоднородность эхоструктуры и пониженная эхогенность паренхимы.

На первом этапе восстановления репродуктивной функции нами проведена коррекция АИТ двумя известными методами: монотерапия левотироксином и комбинированная терапия левотироксина с тиамазолом. На фоне коррекции АИТ проводилась сравнительная оценка тиреоидного статуса, уровня гонадотропинов, пролактина и стероидных гормонов яичников, а также функциональное состояние яичников через 6 месяцев после лечения. Всем женщинам, у которых в процессе коррекции только АИТ (6 месяцев) не наступила беременность с целью восстановления репродуктивной функции и индукции овуляции был назначен препарат содержащий этинилэстрадиол 30 мкг/ дроспиренон 3 мг с 5 дня менструального цикла 21 день в течение 3 месяцев. Пациенткам с сохраненной ановуляцией был назначен кломифен цитрат 50 мг с 5 по 9 дни цикла, максимально 3 курса.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistical Package for Social Science-22, Microsoft Excel). Для проведения анализа результатов исследования использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с учетом средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) для зависимых и независимых выборок с вычислением вероятности ошибки (p). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили по Пирсону.



результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные представления о патогенетических механизмах развития нарушений репродуктивной функции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом**» приводится обзор литературы, в котором отражены современные представления об АИТ, методах диагностики, патогенетических механизмах формирования нарушений репродуктивной функции у женщин с АИТ. Представлены результаты клинических и фундаментальных исследований по изучению эффективности методов коррекции АИТ и восстановления репродуктивной функции у женщин с АИТ.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика и методы исследования женщин с нарушением репродуктивной функции и аутоиммунным тиреоидитом**» представлены клинические данные, материалы и методы исследования. Представлены общеклиническое, гинекологическое и эндокринологическое обследование. Использованы современные методы инструментальной диагностики, гормональные и иммунологические методы исследования. Проведен анализ структуры причин нарушений репродуктивной функции у 465 пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности. В результате скринингового исследования выделено 325 женщин с АИТ и сформированы группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ, контрольную группу составили 30 здоровых женщин фертильного возраста. Диагноз АИТ формировали на основании характерных жалоб, данных доплерографических исследований ЩЖ, обнаружения в сыворотке крови повышенных титров АТПО и АТГ. Все больные были разделены на группы в зависимости от функциональной активности ЩЖ и фазы АИТ в момент обследования: 65 пациенток с АИТ в стадии тиреотоксикоза (1 группа), 106 пациенток с АИТ в стадии субклинического гипотиреоза (2 группа), 80 женщин с АИТ в стадии манифестного гипотиреоза (3 группа) и 74 женщин с АИТ в стадии эутиреоза (4 группа).

Для оценки состояния иммунной системы использовались: исследование уровня анти тиреоидных антител класса G: АТПО и АТГ проводили с использованием стандартных наборов фирмы «Inser» (Россия). Исследование уровня цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$  проводили на аппарате StatFax-2100 с использованием стандартных наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Относительное и абсолютное количество В-лимфоцитов (CD20+), маркеров активации лимфоцитов (CD25+, CD95+) определяли с помощью моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (Россия), методом непрямого розеткообразования с использованием стабилизированных эритроцитов.

Гормональные исследования включали определение уровня гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), пролактина, ТТГ, стероидных гормонов яичников (прогестерона, эстрадиола, тестостерона), тиреоидных гормонов (Т3с, Т4с), в сыворотке периферической крови проводили на 3-5й дни

ХЕГАЙ ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ  
ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ РЕПРОДУКТИВНОЙ  
ФУНКЦИИ И АУТОИММУНЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PHD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана № В2017.1.PhD/Tib149

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net.uz).

<b>Научные консультанты:</b>	<b>Исмаилова Гули Аминджановна</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Асагова Мунира Мирюсуповна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Уразметова Манса Дмитриевна</b> доктор медицинских наук, профессор
	<b>Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентский педиатрический медицинский институт</b>

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года в \_\_\_\_ часов на заседании Разового научного совета при Научном совете DSc.27.06.2017.Tib.50.01 при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru.)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском научном центре иммунологии (зарегистрирована за № ) (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74.Тел./факс: (99871) 233-08-55)

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.  
(реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.)

**Т. У. Арипова**  
Председатель научного совета  
по присуждению учёных степеней,  
д.м.н., профессор

**З. С. Камалов**  
Ученый секретарь научного совета  
по присуждению учёных степеней,  
д.м.н., профессор

**А. А. Исмаилова**  
Председатель научного семинара  
при научном совете по присуждению  
учёных степеней, д.м.н.

«Восстановление репродуктивной функции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом», клинический протокол №10 «Протокол ведения женщин с нарушением репродуктивной функции и аутоиммунным тиреоидитом», патент на программу «Программа прогнозирования невынашивания беременности при аутоиммунном тиреоидите» №DGU 03510 (заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан от 20 декабря 2016 года №8Н-д/81). Данные методические рекомендации, клинический протокол ведения пациенток и программа дают возможность проведения ранней диагностики, изучения особенностей клинического течения заболевания, оценки иммунологического статуса организма и прогнозирования риска невынашивания беременности у женщин с нарушением репродуктивной функции и АИТ;

Полученные результаты научного исследования по диагностике и коррекции нарушений репродуктивной функции у пациенток с АИТ внедрены в практику Городского перинатального центра, Семейную поликлинику №43 г. Ташкента и в учебный процесс Ташкентского института усовершенствования врачей (заключение Министерства здравоохранения республики Узбекистан от 20 декабря 2016 года №8Н-д/81). Результаты исследования широко используются в диагностике и оптимизации лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с АИТ. Применение комбинированной терапии АИТ имеет сравнительно высокую эффективность, способствует более быстрому восстановлению репродуктивной функции и имеет экономическую эффективность 664400 сум в необходимости обследования каждой женщины.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 14 журнальных статей, в том числе 12 в республиканских и 2 в зарубежных научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 114 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

установлена роль иммунорегуляторных и эффекторных цитокинов при различных вариантах клинического течения АИТ;

установлено, что патогенез нарушений менструального цикла и репродуктивной функции у женщин с АИТ обусловлен сочетанием эндокринных изменений и иммунологических отклонений, характер и выраженность которых зависит от стадии течения АИТ;

изучены особенности формирования синдрома яичниковой недостаточности с учетом стадии АИТ.

### **Практические результаты исследования:**

усовершенствованы принципы диагностики и профилактики нарушений репродуктивной функции у женщин с АИТ;

разработаны алгоритмы формирования патогенетически обоснованного диагноза яичниковой недостаточности у женщин с АИТ;

разработан протокол ведения женщин с АИТ и нарушением репродуктивной функции с учетом стадии аутоиммунного процесса.

**Достоверность результатов исследований** обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследований заключается в том, что ведение женщин с нарушением репродуктивной функции и определение их клинико-иммунологических особенностей создали основу для проведения дальнейших исследований в стране. Выявлены иммунологические и нейро-эндокринные изменения в формировании нарушений репродуктивной функции у женщин с АИТ, их взаимосвязь, и роль иммунорегуляторных и эффекторных цитокинов при различных фазах клинического течения АИТ.

Практическая значимость исследования заключается во внедрении алгоритма формирования патогенетически обоснованного диагноза яичниковой недостаточности у женщин с АИТ, который способствовал своевременной диагностике, разработке новых подходов лечения и профилактики бесплодия. Внедрение клинического протокола ведения женщин с нарушением репродуктивной функции и программа дают возможность проведения ранней диагностики, изучения особенностей клинического течения заболевания, оценки иммунологического статуса организма и прогнозирования риска невынашивания беременности у женщин с АИТ.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов клинико-иммунологической диагностики и тактики лечения женщин с АИТ и нарушением репродуктивной функции:

разработанные по результатам исследования принципы диагностики и восстановления репродуктивной функции у женщин с АИТ внедрены в практическое здравоохранение в виде методических рекомендаций

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) занимают первое место среди причин нарушения репродуктивной функции. Распространённость патологии ЩЖ в мире составляет 10-15%, из них на долю гипотиреоза приходится от 7 до 14%. Наиболее частой причиной гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит (АИТ). По данным ВОЗ АИТ встречается у 5-26% женщин репродуктивного возраста и 13-20% у беременных женщин.

У женщин с аутоиммунным тиреоидитом нарушения репродуктивной функции проявляются прерыванием беременности в ранние сроки и развитием бесплодием, которые представляют собой значимую медицинскую и социальную проблему. На течение АИТ влияют различные экзогенные и эндогенные факторы, включая наследственные факторы, эндокринные заболевания, неблагоприятные факторы окружающей среды и другие факторы. Актуальность АИТ обусловлена неизученностью этиологических факторов, отсутствием четких представлений о патогенетических механизмах развития заболевания. Приоритетными направлениями современных научных исследований являются изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, изменений цитокинового статуса, раннее выявление заболевания, применение современных методов лечения и совершенствование мер профилактики.

В годы независимости в республике для преобразования системы здравоохранения осуществлена целенаправленная широкомасштабная работа. В результате принятых мер достигнут значительный прогресс в укреплении здоровья матери и ребенка, снижении уровня материнской и детской смертности. В то же время в системе здравоохранения возник ряд проблем. Среди которых важным является выявление экстрагенитальных заболеваний у женщин репродуктивного возраста и, в частности, диагностика и лечение женщин с АИТ и предотвращение рождения детей с врожденными пороками развития. В Республике Узбекистан разработаны пять приоритетных направлений развития страны за период 2017-2021 гг. для реализации которых, комплекс дальнейших мер включает «укрепление здоровья семьи, охрану материнства и детства, увеличение доступности оказания качественной медицинской помощи женщинам и детям, оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, комплекс мер по снижению младенческой и детской смертности». Исходя из вышеизложенного, укрепление здоровье населения и сокращение факторов, способствующих развитию АИТ у женщин репродуктивного возраста и профилактика осложнений заболеваний ЩЖ являются актуальными.

Данное диссертационное исследование проведено в рамках исполнения задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-1935 от 12 марта 2013 года «О Государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний для предупреждения рождения инвалидов с детства на период 2013-2017 годы» и Постановлении

Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах».

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики V. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время идет накопление, иногда достаточно противоречивых, клинических и экспериментальных данных относительно участия различных цитокинов в патогенезе АИТ. Авторы приводят противоречивые данные об участии клеточных и гуморальных факторов иммунной системы в возникновении и течении аутоиммунного процесса, что может быть следствием недостаточного учета стадии заболевания (Гатаулина Р.Г., 2001; Андреева А.В. с соавт., 2011). Это обуславливает необходимость изучения особенностей гуморального и клеточного иммунитета в зависимости от стадии заболевания (Diez J.J. et al., 2003; Юнусов А.А., 2014). Изучение динамики продукции цитокинов, иммунокомпетентных клеток крови и их взаимосвязи, позволит дополнить существующие на сегодняшний день сведения о патогенезе АИТ, и будет способствовать разработке протоколов лечения нарушения репродуктивной функции.

Патогенетические механизмы взаимосвязи АИТ и нарушений репродуктивной функции до конца не изучены. Анализ результатов клинических исследований свидетельствуют, что недооценка механизмов развития нарушений менструального цикла, овуляции у пациенток с АИТ, отсутствие четких протоколов восстановления фертильности, ведет к увеличению частоты невынашивания беременности и бесплодия (Jones R.L. et al., 2004; Fang Y, 2008; Юнусов А.А., 2014).

В настоящее время не существует единой точки зрения на роль анти тиреоидных антител к ЩЖ в патогенезе бесплодия и невынашивания беременности. Многие авторов едины во мнении, что риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках у женщин с повышенным титром анти тиреоидных антител превышает таковой у женщин без них в 2–4 раза, поэтому носительницы антител к тиреопероксидазе (АТПО) составляют группу риска ранних репродуктивных потерь, что требует специального наблюдения за этой категорией женщин акушерами-гинекологами еще на этапе планирования беременности (Юхновец А.А., 2004; Abalovich M. et al., 2007). По мнению других исследователей лишено смысла определение уровня антител к ЩЖ с целью оценки динамики лечения и прогнозирования АИТ (Фадеев В.В., 2010).

Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить, что изменения гормонпродуцирующей функции ЩЖ приводят к выраженному нарушению продукции гонадотропных гормонов, вследствие чего могут возникать различные нарушения в функционировании репродуктивной системы женщины (Татарчук Т.Ф. с соавт., 2003; Потин В.В., 2008;

Петунина Н.А., 2011). Данные литературы о динамике гонадотропинов в зависимости от стадии АИТ разноречивы. Вместе с тем, знания о содержании гонадотропинов, гормонов периферических желез могли бы пролить свет на патологические механизмы формирования ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы при АИТ. Данная проблема особую актуальность приобретает у женщин с АИТ и нарушением репродуктивной функции, когда перед врачом стоит вопрос восстановления фертильности и он ограничен временными параметрами.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ.** Данное научное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей «Разработка методов профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний матери, плода, детей, подростков» №02090011.

**Цель исследования** изучить особенности иммунного и нейроэндокринного звеньев патогенеза нарушений репродуктивной функции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом и на этой основе обосновать принципы восстановления фертильности.

**Задачи исследования:**

изучить тиреоидный статус и особенности репродуктивной функции у женщин с АИТ;

оценить особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у женщин с АИТ в зависимости от стадии заболевания;

изучить взаимосвязь некоторых показателей иммунитета у женщин с АИТ в зависимости от стадии заболевания;

определить особенности функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с АИТ в зависимости от стадии заболевания;

изучить динамику клинических, иммунных и гормональных параметров у женщин с АИТ на фоне лечения.

**Объектом исследования** явились 325 женщин с нарушением репродуктивной функции и АИТ и 30 практически здоровые женщины.

**Предметом исследования** явились образцы венозной крови и сыворотки крови женщин для изучения биохимических, иммунных и гормональных показателей.

**Методы исследований.** В процессе исследования были использованы клиничко-биохимические, иммунологические, гормональные, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

уточнены и расширены представления об иммунологическом и нейроэндокринном звеньях патогенеза формирования нарушений репродуктивной функции у женщин с АИТ;

впервые изучена взаимосвязь иммунных и нейроэндокринных изменений при различных фазах клинического течения АИТ;