

Архипкіна Т.Л.<sup>1</sup>, Бондаренко В.О.<sup>1,2</sup>, Гончарова О.А.<sup>2</sup>, Любимова Л.П.<sup>1</sup>
<sup>1</sup> ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського  
 Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

## Значення латентної внутрішньоклітинної інфекції у формуванні автоімунного тиреоїдиту в жінок із синдромом полікістозних яєчників

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):11-14. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127084

**Резюме. Актуальність.** Встановлюються механізми, що пов'язують латентну внутрішньоклітинну інфекцію з автоімунними процесами, для удосконалення профілактики автоімунних захворювань. **Мета:** визначення частоти латентної хламідійної та герпесвірусної інфекції в жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та її зв'язку з наявністю автоімунного тиреоїдиту (АІТ), порушеннями тиреоїдної функції та рівнями статевих гормонів. **Матеріали та методи.** У 55 жінок віком 18–24 роки із СПКЯ досліджено рівні загального тестостерону, прогестерону, естрадіолу, тиреотропного гормону, тироксину вільного, антитіл до тиреоїдної пероксидази, хламідій та вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів, проведено сонографію щитоподібної залози. Контрольну групу становили 20 здорових жінок того ж віку. **Результати.** У 21 жінки із СПКЯ спостерігався АІТ у стані еутиреозу та при підвищенні рівнів антитіл до тиреоїдної пероксидази; у 14 жінок на тлі АІТ розвинувся субклінічний гіпотиреоз; в інших 20 хворих на СПКЯ тиреоїдної патології не виявлено. Рівні тестостерону були вірогідно вищими, а естрадіолу та прогестерону — вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі. Підвищення рівнів антитіл до хламідій (> 1,1 ОД) встановлено в 9,5 % у групі з АІТ з еутиреозом, у 7,1 % — за наявності субклінічного гіпотиреозу на тлі АІТ та в 5,0 % — за відсутності АІТ. Вірогідної різниці між цими підгрупами не встановлено. Антитіла до вірусу простого герпесу були підвищені в 57,1; 64,3, 30,0 % хворих із СПКЯ відповідно й лише у 20 % жінок із групи контролю. **Висновки.** Наявність латентної герпесвірусної інфекції у молодих жінок із СПКЯ може бути чинником ризику розвитку АІТ. У жінок у постменопаузальному періоді дисбаланс естрогенів і прогестерону також може створити умови для формування АІТ.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників; автоімунний тиреоїдит; латентна внутрішньоклітинна інфекція

### Вступ

Останнім часом досить активно досліджується роль латентної внутрішньоклітинної інфекції (у тому числі вірусної та ініційованої патогенами, здатними існувати як внутрішньо-, так і позаклітинно) в ініціації автоімунних захворювань, у тому числі автоімунного тиреоїдиту (АІТ). До числа таких патогенів належить хламідія. Відбувається переосмислення традиційного ставлення до таких патогенів як до тільки інфекційних агентів [1, 2]. Водночас існують дані літератури, які свідчать, що хронічна хламідійна інфекція може сприяти формуванню синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), який є однією з найбільш поширених причин ендокринної безплідності в жінок [3, 4].

Встановлено, що серопозитивність до хламідії значно частіше визначається серед жінок із гіперандрогенемією та олігоменореєю, ніж у практично здорових [5, 6]. Водночас при запаленні, що є наслідком інфекції, у жінок із СПКЯ відзначається зростання серологічних показників автоімунних захворювань. Зокрема, останнім часом відмічається збільшення частоти випадків автоімунної патології щитоподібної залози (ЩЗ) у безплідних жінок, хворих на СПКЯ [7–9]. Не виключено, що формування АІТ у цього контингенту хворих обумовлене наявністю не тільки запалення статевих органів на тлі хламідіозу, а, можливо, й латентною внутрішньоклітинною інфекцією, спричиненою й іншими патогенами, у тому числі вірусами.

Якщо оцінити сучасні публікації, що стосуються ролі інфекції в активації автоімунних процесів, зокрема АІТ, то можна зробити висновок, що провідна їх спрямованість пов'язана з дослідженням внутрішньоклітинних патогенів, до яких належать віруси, мікоплазма, уреоплазма, хламідія тощо [1, 10–13].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було визначення частоти латентної хламідійної та герпесвірусної інфекції у жінок із синдромом полікістозних яєчників та її зв'язку з наявністю автоімунного тиреоїдиту, порушеннями тиреоїдної функції та рівнями статевих гормонів.

## Матеріали та методи

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 55 жінок віком 18–24 роки, яким на підставі критеріїв Світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини та ембріології й Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, Нідерланди, 2003) становлено діагноз СПКЯ [14]. Контрольну групу становили 20 здорових жінок того ж віку, які звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності.

Усім пацієнткам за допомогою наборів для імуноферментного аналізу досліджували рівні загального тестостерону, прогестерону, тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину вільного ( $T_{4b}$ ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО) (набори фірми «Алкор Био», Росія) та естрадіолу ( $E_2$ ) (набори фірми DRG, США). Вимірювання рівня секреції тестостерону та  $E_2$  проводили на 3–5-й день, а рівень прогестерону — на 22–24-й дні самостійного або індукованого менструального циклу. Крім того, всім жінкам було проведено визначення антитіл до хламідії та вірусу простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го

типів шляхом використання імуноферментних тест-систем Vitrotest HSV1/2-IgG (Гданськ, Польща).

Біофізичні методи вивчення яєчників та ЩЗ проводились за допомогою Aloka prosound SSD-3500SX (Японія) з використанням датчиків, що працюють у частотному діапазоні від 4 до 9 МГц.

Залежно від стану ЩЗ хворі на СПКЯ були розподілені на три групи. Першу групу становила 21 жінка з АІТ у стані еутиреозу та з підвищеним рівнем АТ ТПО; другу групу становили 14 жінок, у яких на тлі АІТ розвинувся субклінічний гіпотиреоз (СГ); третю групу становили 20 хворих на СПКЯ без тиреоїдної патології. У всіх хворих на СГ рівні ТТГ були підвищені й перебували в межах від 4,2 до 6,3 мМО/л, а вміст  $T_{4b}$  був у межах референсних значень (від 11,9 до 20,1 пмоль/л).

Статистична обробка отриманих даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel і Statistica 6.0. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. При порівняльному аналізі відносних величин використовували критерій  $\chi^2$ . Різниця вважалася значущою при  $p < 0,05$ .

## Результати

Проведені дослідження показали, що в усіх групах хворих на СПКЯ середні величини рівнів загального тестостерону,  $E_2$  та прогестерону не відрізнялись між собою та були суттєво ( $p < 0,05$ ) відмінні порівняно з показниками в жінок контрольної групи: вміст загального тестостерону на тлі СПКЯ був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у контролі, а  $E_2$  та прогестерону — нижчим ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Отже, незалежно від функціонального стану ЩЗ, у жінок зі СПКЯ з АІТ показники рівнів статевих гормонів не відрізнялися від даних у жінок, хворих на СПКЯ без АІТ.

Таблиця 1. Показники тиреоїдного статусу статевих гормонів в обстежених жінок ( $M \pm m$ )

Показник	Хворі на СПКЯ			Контрольна група, n = 20
	I група, n = 21	II група, n = 14	III група, n = 20	
ТТГ, мМО/л	2,2 ± 0,1	5,6 ± 0,3*	2,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2
$T_{4b}$ , пмоль/л	17,1 ± 0,5	12,6 ± 0,8*	17,9 ± 0,6	18,4 ± 0,7
АТ ТПО, МО/л	108,2 ± 10,2*	96,2 ± 9,4*	12,4 ± 1,2	10,2 ± 0,9
Тестостерон, нмоль/л	3,2 ± 0,2*	3,4 ± 0,3*	3,2 ± 0,3*	1,9 ± 0,1
Естрадіол, нмоль/л	0,22 ± 0,01*	0,24 ± 0,018*	0,22 ± 0,01*	0,35 ± 0,01
Прогестерон, нмоль/л	3,4 ± 0,2*	3,6 ± 0,3*	3,6 ± 0,3*	36,6 ± 3,2

Примітка: \* — вірогідність змін порівняно з контролем.

Таблиця 2. Частота підвищення рівнів антитіл до хламідій та вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типу в обстежених жінок, %

Група та кількість спостережень	Рівень антитіл до хламідій, ОД		Рівень антитіл до ВПГ 1-го, 2-го типу, ОД	
	> 1,1	< 0,9	> 1,1	< 0,9
I група, n = 21	9,5	90,5	57,1	42,9
II група, n = 14	7,1	92,9	64,3	35,7
III група, n = 20	5,0	95,0	30,0	70,0
Контроль, n = 20	—	100,0	20,0	80,0

Середні значення рівнів ТТГ,  $T_{4b}$  та АТ ТПО в жінок із СПКЯ без супутнього АІТ (ІІІ група досліджених) суттєво не відрізнялись від даних контрольної групи. На тлі АІТ з еутиреозом (І група) рівні ТТГ і  $T_{4b}$  відповідали значенням контрольної групи ( $p > 0,05$ ), а АТ ТПО були вірогідно вищими ( $p < 0,05$ ). За умов наявності в жінок з АІТ СГ на тлі СПКЯ (ІІ група) поряд із збільшенням АТ ТПО спостерігалось вірогідне збільшення ТТГ ( $p < 0,05$ ) і зниження рівня  $T_{4b}$  ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками як у практично здорових жінок, так і в жінок ІІІ групи (СПКЯ без супутньої тиреоїдної патології).

Аналіз частоти підвищення рівнів антитіл до хламідії показав, що їх збільшення (понад 1,1 ОД) у жінок без запалення статевих органів було виявлено в поодиноких випадках (табл. 2). У більшості жінок вони були в межах норми (менше від 0,9 ОД), що свідчить про відсутність хламідіозу. Частота констатації латентного хламідіозу як за наявності, так і при відсутності АІТ не мала вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ).

Водночас підвищення рівнів антитіл до ВПГ частіше виявлено в жінок І та ІІ груп порівняно з контролем ( $\chi^2 = 448$ ;  $p < 0,05$ ). Це вказує, що в жінок із СПКЯ зростання вмісту в крові антитіл до ВПГ може бути чинником ризику ініціації АІТ.

## Обговорення

На сьогодні відомо, що формуванню АІТ у хворих на СПКЯ може сприяти дисбаланс естрогенів і прогестерону. Пояснюють це тим, що естрогени можуть збільшувати експресію інтерлейкіну-6, який є потужним медіатором автоімунітету [15]. У здорових жінок вплив естрогенів на імунну систему може бути інгібований прогестероном після овуляції, однак відсутність такого інгібування в пацієнток із СПКЯ призводить до надмірної стимуляції імунної системи [16].

У той же час постає питання, чому в одних хворих на СПКЯ відбувається формування АІТ, а в інших він відсутній, незважаючи на наявність зниження рівнів як  $E_2$ , так і прогестерону. Цей факт на сьогодні не знайшов остаточного пояснення.

Одержані нами дані свідчать, що наявність латентної герпесвірусної інфекції в жінок із СПКЯ, якому притаманне зниження рівнів естрогенів, може відігравати значну роль у формуванні автоімунної патології, зокрема АІТ. Не виключено, що наявність латентної герпесвірусної інфекції в жінок у постменопаузному періоді, коли також існує дисбаланс естрогенів та прогестерону [1, 10], теж створює умову для розвитку АІТ, причому незалежно від наявності СПКЯ. Вказаний механізм може деякою мірою пояснити значно вищу поширеність АІТ у жінок у постменопаузному періоді [1].

## Висновки

1. У безплідних жінок зі СПКЯ формування автоімунного тиреоїдиту незалежно від функціонального стану щитоподібної залози асоційоване з

підвищенням рівнів антитіл IgG до вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів.

2. Латентна хламідійна інфекція в молодих жінок, хворих на СПКЯ, з однаковою частотою визначається як за наявності, так і за відсутності в них автоімунного тиреоїдиту.

3. Наявність коморбідної патології — автоімунного тиреоїдиту незалежно від функціонального стану щитоподібної залози суттєво не впливає на рівні тестостерону, естрадіолу та прогестерону в безплідних жінок із СПКЯ. Це свідчить, що дисбаланс цих статевих гормонів за відсутності латентної герпесвірусної інфекції самостійно навряд чи може сприяти формуванню даної автоімунної патології в таких хворих.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Goncharova OA, Karachentsev IuI. *Autoimmunaia tireoidnaia patologiiia [Autoimmune thyroid pathology]*. Kyiv: Publisher Zaslavsky OYu; 2017. 212 p. (in Russian).
2. Vasylieva KV, Dudchenko MO, Popova IB, Ketova OM. *Influence of urogenital chlamydia infection in pregnant women on reproductive health. Health of woman. 2015;10(106):166-167. (in Russian).*
3. Deligeoroglou E, Vrachais N, Athanasopoulos N, et al. *Mediators of chronic inflammatory markers in polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2012 Dec;28(12):974-8. doi: 10.3109/09513590.2012.683082.*
4. Escobar-Morreale FH, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. *Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1048-58.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036.*
5. Morin-Papunen LC, Antoni J, Duleba A, Järvelin MR, Saikku P, Pouta A. *Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligo-amenorrhea and hirsutism: a new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1799-804. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.10.021.*
6. Duleba AJ, Dokras A. *Is PCOS an inflammatory process? Fertil Steril. 2012 Jan; 7(1): -12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.023.*
7. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baumuehler K, Tempfer C, Hefler L. *Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2010 May 1;93(7):2291-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.056.*
8. Novais JS, Benetti-Pinto CN, Garmes HM, Jales RM, Juliato CR. *Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis. Gynecol Endocrinol. 2015 Jan;31(1):48-51. doi: 10.3109/09513590.2014.958990.*
9. Arduc A, Aycicek Dogan B, Bilmez S, et al. *High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? Endocr Res. 2015;40(4):204-10. doi: 10.3109/07435800.2015.1015730.*
10. Goncharova OA. *The frequency and activity of chlamydial infection in women with autoimmune thyroiditis. Problemi endokrinnoi patologii. 2013;4:18-24. (in Ukrainian).*
11. Honcharova OA. *Associations between mycoplasma and components of immune response in women with autoimmune*

thyroiditis. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2014;7(63):18-22. doi: 10.22141/2224-0721.7.63.2014.77122. (in Russian).

12. Janegova A, Janega P, Rychly B, Kuracinova K, Babal P. The role of Epstein-Barr virus infection in the development of autoimmune thyroid diseases. *Endokrynol Pol*. 2015;66(2):132-6. doi: 10.5603/EP.2015.0020.

13. Fofanova IYu, Prilepskaya VN. Modern views on urogenital mycoplasma infection. *Gynecology*. 2014;16(2):4-8. (in Russian).

14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria

and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25. PMID: 14711538.

15. Canellada A, Alvarez I, Berod L, Gentile T. Estrogen and progesterone regulate the IL-6 signal transduction pathway in antibody secreting cell. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008 Sep;111(3-5):255-61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.06.009.

16. Petrikova J, Lazurova I, Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity. *Eur J Intern Med*. 2010 Oct;21(5):369-71. doi: 10.1016/j.ejim.2010.06.008.

Отримано 16.11.2017 ■

Архипкина Т.Л.<sup>1</sup>, Бондаренко В.А.<sup>1,2</sup>, Гончарова О.А.<sup>2</sup>, Любимова Л.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

### Значение латентной внутриклеточной инфекции в формировании аутоиммунного тиреоидита у женщин с синдромом поликистозных яичников

**Резюме. Актуальность.** Устанавливаются механизмы, связывающие латентную внутриклеточную инфекцию с аутоиммунными процессами, для усовершенствования профилактики аутоиммунных заболеваний. **Цель:** определение частоты латентной хламидийной и герпесвирусной инфекции у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ее связи с наличием аутоиммунного тиреоидита (АИТ), нарушениями функции щитовидной железы и уровнями половых гормонов. **Материалы и методы.** У 55 женщин в возрасте 18–24 лет со СПКЯ исследован уровень общего тестостерона, прогестерона, эстрадиола, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе, хламидии и вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов, проведена сонография щитовидной железы. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин того же возраста. **Результаты.** У 21 женщины с СПКЯ имел место АИТ в стадии эутиреоза с повышенными уровнями антител к тиреоидной пероксидазе; у 14 женщин на фоне АИТ развился субклинический гипоти-

реоз, у остальных 20 больных СПКЯ тиреоидной патологии не обнаружено. Уровни тестостерона были достоверно выше, а эстрадиола и прогестерона — достоверно ниже, чем в контрольной группе. Повышение уровня антител к хламидии (> 1,1 ЕД) установлено у 9,5 % в группе с АИТ с эутиреозом, у 7,1 % — при наличии субклинического гипотиреоза на фоне АИТ и у 5,0 % — при отсутствии АИТ. Достоверной разницы между этими подгруппами не установлено. Антитела к вирусу простого герпеса были повышены у 57,1; 64,3 и 30,0 % больных с СПКЯ соответственно и только у 20 % женщин из группы контроля. **Выводы.** Наличие латентной герпесвирусной инфекции у молодых женщин с СПКЯ может быть фактором риска развития АИТ. У женщин постменопаузального периода дисбаланс эстрогенов и прогестерона также может создать условия для формирования АИТ.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; аутоиммунный тиреоидит; латентная внутриклеточная инфекция

T.L. Arkhipina<sup>1</sup>, V.O. Bondarenko<sup>1,2</sup>, O.A. Goncharova<sup>2</sup>, L.P. Lyubimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Institution "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

### Value of latent intracellular infection in the formation of autoimmune thyroiditis in women with polycystic ovary syndrome

**Abstract. Background.** Mechanisms linking latent intracellular infection with autoimmune processes are being revealed to improve prevention of autoimmune diseases. Determining the incidence of latent chlamydial and herpesvirus infection in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with the presence of autoimmune thyroiditis (AIT), thyroid dysfunction and sex hormone levels was the purpose of our study. **Materials and methods.** In 55 women aged 18–24 years with PCOS, the levels of total testosterone, progesterone, estradiol, thyroid stimulating hormone, free thyroxine, antibodies to thyroid peroxidase, to chlamydia and herpes simplex virus 1 and 2 types were evaluated, thyroid sonography was performed. The control group consisted of 20 healthy women of the same age. **Results.** In 21 women with PCOS, AIT occurred in the state of euthyroidism and with elevated levels of thyroid peroxidase antibodies; 14 women with AIT developed subclinical hypothy-

roidism, the remaining 20 patients with PCOS hadn't thyroid pathology. Levels of total testosterone were significantly higher, estradiol and progesterone — significantly lower than in the control group. An increase in the level of chlamydia antibodies (> 1.1 IU) was established in 9.5 % of patients in the AIT group with euthyroidism, in 7.1 % — in the presence of subclinical hypothyroidism on the background of AIT, and in 5.0 % — in the absence of AIT. There is no significant difference between these subgroups. Antibodies to herpes simplex virus were increased, respectively, in 57.1, 64.3, 30.0 % of patients with PCOS and only in 20 % of women in the control group. **Conclusions.** The presence of latent herpesvirus infection in young women with PCOS can be a risk factor for AIT. In postmenopausal women, the imbalance of estrogen and progesterone can cause AIT.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; autoimmune thyroiditis; latent intracellular infection