МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

На правах рукописи

Гутуева Чачар Гаджимурадовна

ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Краснопольская К.В.

д.м.н. Бурумкулова Ф.Ф.

Москва – 2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... 13

1.1. Заболевания щитовидной железы.....13

1.2. Референсные значения ТТГ.....15

1.3. Патогенетические аспекты влияния гипотиреоза на репродуктивную систему.....18

1.4. Данные исследований об исходах программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с заболеваниями ЩЖ.....23

1. 5. Современные подходы к терапии гипотиреоза.....33

1. 6. Влияние гиповитаминоза D на репродуктивную систему женщин и его взаимосвязь с гипотиреозом.....37

1. 7. Диффузный токсический зоб и репродуктивные прогнозы.....38

1. 8. Рак щитовидной железы и репродуктивные прогнозы.....45

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 54

2.1. Материалы исследования.....54

2.2. Методы исследования.....56

2.3. Специализированное обследование и подготовительное лечение пациенток с заболеваниями щитовидной железы перед включением в программу ЭКО.....60

2.4. Ведение пациенток в циклах ЭКО.....62

2.4.1. Программа стандартного ЭКО.....62

2.4.2. Специализированное обследование в программах ЭКО.....64

2.5. Методы статистического анализа.....64

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....66

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....86

4.1. Исходы программ ЭКО у пациенток с АИТ, носительством АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ и гипотиреозом иного генеза. 86
4.2. Взаимосвязь гиповитаминоза D и гипотиреоза. 94
4.3. Исходы программ ЭКО у пациенток с гипотиреозом вследствие РЙТ и/или тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба и рака щитовидной железы. 96
ВЫВОДЫ. 99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. 102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Распространенность бесплодия, вопреки современным методам диагностики и лечения, остается достаточно высокой и составляет 10-15% [1]. Этиология бесплодия многофакторная, так в 2018 году ESHRE (Европейское общество репродукции человека и эмбриологии) сообщило, что 20-30% случаев бесплодия приходится на мужской фактор, 20-35% - женской этиологии, а 25-40% связаны как с женским, так и с мужским факторами бесплодия. Оставшиеся 10-20% случаев бесплодия классифицируются как бесплодие неясного генеза [2]. Разработка и распространение в клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – значимое достижение репродуктологии, приводящее к грандиозным успехам в лечении бесплодия.

Репродуктивная система у женщин закладывается в период внутриутробного развития и в течении жизни претерпевает ряд этапов, от становления до постепенного угасания. Все это время система репродукции не является абсолютно самостоятельной системой и находится под воздействием не только неблагоприятных внешних факторов, но и под влиянием эндогенных факторов. Так, все более обсуждаемой в последние годы является проблема взаимосвязи заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и нарушений репродуктивной системы. Ее актуальность обусловлена с одной стороны увеличением количества бесплодных пар, и с другой стороны лидирующим положением тиреодиной патологии в структуре эндокринных заболеваний. Тем более заболевания ЩЖ встречаются в 10 раз чаще у женщин по сравнению с мужчинами. Так как манифест тиреоидной патологии зачастую происходит именно в молодом, репродуктивном возрасте, это сказывается на последующую реализацию репродуктивной функции и функции деторождения [3,4,5].

Патологические процессы в ЩЖ могут быть не только причиной бесплодия и невынашивания беременности, но и оказывать неблагоприятное воздействие на плод [6, 7, 8].

По данным Vissenberg R. et al. выявляемость явного гипотиреоза среди женщин репродуктивного возраста составляет 0,2-2%, субклинического – 5-10%, носительства антител к тканям ЩЖ без нарушений ее функции – 8-14% [9]. В практике репродуктолога наиболее частой тиреоидной патологией являются гипотиреоз, узловые образования ЩЖ и тиреотоксикоз.

Особое внимание следует уделить аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) в связи с его лидирующей позицией в структуре тиреоидной патологии среди женщин репродуктивного возраста [9, 10]. У пациенток с бесплодием распространенность АИТ доходит до 20% [11]. В литературе есть данные о негативном влиянии аутоиммунных реакций у больных с АИТ на показатели овариального резерва (ОР) [12], рецептивные свойства эндометрия [13, 14], качество созревающих ооцитов и генерируемых из них эмбрионов [12], а также на процесс имплантации и течение спонтанной и индуцированной беременности [15, 16]. Однако зачастую остается неясной роль носительства антител к ЩЖ при эутиреозе и субклинического гипотиреоза в развитии репродуктивных неудач. Помимо этого, в мире в настоящее время отсутствует единый подход к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза на прегравидарном этапе и во время беременности, а также в протоколах ВРТ. Это обусловлено отличием референсных показателей тиреотропного гормона (ТТГ) для различных популяций и сроков беременности.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) поражает 0,4%-1,3% женщин в репродуктивном возрасте, причем в 0,2% случаев при беременности [117]. Несмотря на небольшую распространенность осложнения болезни Грейвса (БГ) при беременности вследствие плохо контролируемого тиреотоксикоза включают ранние репродуктивные потери, преэклампсию,

преждевременные роды, сердечную недостаточность матери [118], гипертиреоз плода, ведущий к задержке внутриутробного развития [119], а прием тиреостатиков связан с повышенным риском развития врожденных пороков плода [120]. Помимо этого, на сегодняшний день нет достоверных данных о влиянии ДТЗ на фертильность, частоту самопроизвольных абортов, живорождения и врожденных пороков развития у потомства в долгосрочном периоде.

В России заболеваемость раком ЩЖ (РЩЖ) составляет 9,16 случаев на 100 тыс. населения [121, 122]. Как известно, высокодифференцированный РЩЖ, впервые выявленный при беременности, не является абсолютным показанием к ее прерыванию [7, 23, 122]. Однако при планировании беременности нужно учитывать последствия терапии данного заболевания. В последнее время все большее число исследований сосредоточено на влиянии радиойодтерапии (РЙТ) на репродуктивную функцию и фертильность у женщин детородного возраста. Также важны данные о сроках планирования беременности при проведении РЙТ с целью исключения ее неблагоприятных исходов.

Несмотря на то, что вопросы взаимосвязи у женщин функции ЩЖ и репродуктивной системы в последние годы вызывают большой интерес клиницистов и ученых, исследования, посвященные состоянию репродуктивной системы женщин с сопутствующими заболеваниями ЩЖ, немногочисленны, а результаты их неоднозначны.

Недостаточно изучены вопросы течения тиреоидной патологии среди пациенток в программах ВРТ и особенности данных программ. Известно, что стимуляция суперовуляции (ССО) приводит к гиперэстрогенемии, что вызывает относительную гипотироксинемию и повышение концентрации ТТГ в крови ввиду снижения резервных возможностей ЩЖ, пораженной аутоиммунным процессом. Проведено большое количество исследований, изучающих влияние аутоиммунных заболеваний ЩЖ и гипотиреоза на исходы программ ВРТ, но их результаты противоречивы. Несмотря на

достижения современной репродуктологии, в настоящее время не определены параметры мониторинга и скрининга функции ЩЖ на прегравидарном этапе, в протоколах ЭКО и при беременности.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является повышение эффективности программ ВРТ у пациенток с сопутствующими заболеваниями ЩЖ.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели нами были определены следующие задачи:

1. Изучить состояние овариального резерва и особенности программ ЭКО (параметры раннего фолликуло- и эмбриогенеза) у пациенток с заболеваниями ЩЖ (при АИТ, носительстве АТ-ТПО и нормальном уровне ТТГ, гипотиреозе после тиреоидэктомии и/или РЙТ по поводу ДТЗ и рака ЩЖ, гипотиреозе иного генеза).

2. Провести анализ результатов лечения бесплодия по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбриона (ЧНБ на ПЭ) и частоты ранних репродуктивных потерь в программах ЭКО у пациенток с патологией ЩЖ.

3. Исследовать динамику уровня ТТГ у женщин с заболеваниями ЩЖ на разных этапах протоколов ЭКО, включая день назначения триггера овуляции, день трансвагинальной пункции яичников и переноса эмбриона (ПЭ), на 5-е и 14-е сутки после ПЭ, а также при наступлении беременности, и сравнить ее с динамикой показателей ТТГ у пациенток в программах ЭКО без тиреоидной патологии.

4. Изучить распространенность гиповитаминоза D среди пациенток, вступающих в программы ЭКО, а также оценить его связь с тиреоидной патологией

5. Определить особенности и исходы программ ВРТ у пациенток с раком ЖЩ и ДТЗ в анамнезе с учетом проведенной терапии.

6. Разработать алгоритм обследования пациенток на прегравидарном этапе и в протоколах ЭКО со следующей тиреоидной патологией - АИТ, носительство АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреоз иного генеза, а также у пациенток без заболеваний ЩЖ с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Научная новизна

Впервые у пациенток с патологией ЩЖ, такой как АИТ, носительство АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреоз иного генеза, исследована динамика уровней ТТГ на разных этапах протокола ЭКО. А также исследована функция ЩЖ по показателю ТТГ у пациенток в программах ЭКО без сопутствующей тиреоидной патологии в зависимости от ответа яичников на ССО.

Впервые проведена оценка эффективности программ ЭКО (по показателям частоты отмен переноса эмбрионов, частоты наступления беременности (ЧНБ) и ранних репродуктивных потерь) среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе, а также определены характеристики прегравидарной подготовки, временные промежутки до вступления в программу ЭКО и отслежена вероятность рецидива заболевания в течении 9 лет. На основании этого даны рекомендации по тактике лечения тиреотоксикоза у пациенток с ДТЗ в зависимости от планирования реализации репродуктивных планов.

Определена взаимосвязь между гипотиреозом и гиповитаминозом D, даны рекомендации по исследованию уровня витамина D на прегравидарном этапе.

Практическая и теоретическая значимость

В ходе работы предложен расширенный алгоритм обследования пациенток с той или иной тиреоидной патологией на прегравидарном этапе, на определенных этапах протоколов ЭКО и при беременности. Даны рекомендации по лечению тиреотоксикоза у пациенток с ДТЗ с целью улучшения репродуктивных прогнозов. Пациенткам без сопутствующей

тиреоидной патологии даны рекомендации по дополнительной диагностике функции ЩЖ в зависимости от ответа яичников на ССО.

Методология и методы исследования

Исследовательская работа выполнялась на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». Лечение бесплодия методом ВРТ выполнялась сотрудниками отделения репродуктологии (руководитель – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Краснопольская К. В.). Дополнительно пациентки наблюдались эндокринологом, ведущим сотрудником института, д.м.н. Бурумкуловой Ф. Ф. Клинико-лабораторное исследование проводилось руководителем клинико-диагностической лаборатории, д.м.н. Будыкиной Т. С.

Проведено обследование 205 пациенток: ретроспективное исследование 55 пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе, проспективное исследование 90 пациенток с диагнозом бесплодие и сопутствующим гипотиреозом различного генеза, 60 пациенток в группе контроля.

Для решения задач использовались:

1. Клинические методы исследования (сбор анамнеза, оценка жалоб, общий и гинекологический осмотр).

2. Лабораторные и инструментальные методы исследования согласно приказам №107н, 803н.

3. Лабораторная оценка состояния ЩЖ в динамике

4. Оценка показателей овариального резерва (ОР).

5. Исследования уровня витамина D в сыворотке крови

6. Специализированное обследование пациенток с заболеваниями ЩЖ перед включением в программы ВРТ (ультразвуковое исследование ЩЖ, по рекомендациям эндокринолога определение антител к рецепторам ТТГ (рТТГ), проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ, сцинтиграфии ЩЖ).

7. Проведение стандартной программы ЭКО

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в научном исследовании. Получено согласование исследования этическим комитетом.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимым заболеванием ЩЖ, снижающим эффективность реализации репродуктивной функции методом ЭКО, является АИТ, который приводит к редукции овариального резерва, снижению ответа яичников на СО, частоты выхода бластоцист, повышению частоты отмен переносов эмбрионов и к снижению частоты наступления беременности.

2. У пациенток с заболеваниями ЩЖ наблюдается повышение уровня ТТГ в программах ЭКО, несмотря на достижение эутиреоза до вступления в протокол.

Основные моменты повышения уровня ТТГ, это:

- день трансвагниальной пункции яичников
- день ПЭ
- на 5 сутки после ПЭ

В связи с чем необходимо исследование динамики уровня ТТГ в данных реперных точках.

Среди пациенток без тиреоидной патологии с трубно-перитонеальным фактором бесплодия отмечается повышение уровня ТТГ в 47 % случаев, причем преимущественно при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на СО. В связи с чем целесообразно однократное исследование уровня ТТГ у пациенток без тиреоидной патологии в программах ЭКО.

3. В связи с высокой распространенность гиповитаминоза D среди пациенток, проводящих программы ЭКО, рекомендовано определение и коррекция нарушений обмена витамина D до вступления в протокол. Пристальное внимание следует уделять гипотиреозу, при котором частота нарушений обмена витамина D составляет более 80%.

4. Проведение лечения пациенток с раком ЩЖ не оказывает влияние на репродуктивный потенциал данной группы пациентов. Проведение РЙТ не

влияет на эффективность реализации репродуктивной функции. Тогда как прием тиреостатиков у пациенток с ДТЗ значительно снижает последующую эффективность ВРТ.

Степень достоверности результатов исследования

Для математической обработки полученного материала использованы только непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Фишера, Хи-квадрат) для оценки степени различия, в том числе групп с малой выборкой. Различия определений были приняты достоверными при показателе $p<0,05$. Вычисления проводились с помощью использования стандартных статистических программ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выбрано направление исследования и поставлены его задачи. Проведен сбор и анализ анамнестических данных у 205 пациенток с различными заболеваниями ЩЖ и пациенток контрольной группы (без тиреоидной патологии). Автором самостоятельно проведены обследование, лечение пациенток, а также анализ эффективности проводимой терапии. Произведена систематизация, статистическая обработка и последующий анализ полученных результатов. Также автор самостоятельно участвовал в подготовке публикаций по теме диссертации.

Внедрение и апробация полученных результатов

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую часть работы отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Основные положения диссертации и результаты работы доложены на VII Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» 21 мая 2021 г.; на XXII всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 1 октября 2022 года.

Апробация диссертации проведена 21 июня 2022 года на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Публикации результатов

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК РФ, Scopus.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 133 страницах компьютерного текста, содержит 16 таблиц, 11 рисунков. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, изложения собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендации и указателя литературы, который содержит 21 источник отечественной и 205 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1. 1. Заболевания щитовидной железы

Гипотиреоз представляет собой дефицит тиреоидных гормонов в организме. Различают первичный гипотиреоз, который развивается в результате деструкции тканей щитовидной железы, и вторичный, возникающий при недостаточной продукции ТТГ гипофизом или тиреотропин-рилизинг гормона гипоталамусом при отсутствии первичного поражения самой ЩЖ.

Первичный гипотиреоз, в свою очередь, подразделяют на врождённый (при агенезии и дисгенезии ЩЖ, врожденных дефектах биосинтеза тиреоидных гормонов) и приобретённый (при АИТ, после оперативного лечения ЩЖ, терапии радиоактивным I-131, тиреостатиками, транзиторный гипотиреоз при послеродовом, подостром и «молчащем» тиреоидите). Более 99% случаев гипотиреоза составляет первичный приобретенный гипотиреоз. По данным масштабного популяционного исследования NHANES-III, распространенность первичного гипотиреоза составляет 4,6% (причем 0,3% - явный, а 4,3% - субклинический) [17].

Вторичный гипотиреоз достаточно редкое заболевание, распространенность которого в популяции варьирует от 1:16 000 до 1:100 000 населения в зависимости от этиологии и возраста [18]. Основными причинами являются состояния после лучевого и оперативного воздействия на гипоталамо-гипофизарную область, опухоли гипоталамо-гипофизарной области.

При лабораторной диагностике гипотиреоза используют термины «манифестный» и «субклинический» гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз - это изолированное повышение ТТГ при уровне свободного тироксина (Т4 св.) в пределах референсного интервала. Манифестный

гипотиреоз - сочетание повышения значений ТТГ и снижения Т4 св. Также выделяют тяжелый (осложненный) гипотиреоз. Изолированное носительство антител к ЩЖ и субклинический гипотиреоз, в отличии от выраженного гипотиреоза, зачастую не диагностируются из-за отсутствия у пациентов типичных клинических симптомов заболевания.

Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото или лимфоцитарный тиреоидит) является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, при котором происходит выработка аутоиммунных антител к ЩЖ и прогрессирующая лимфоидная инфильтрация ее тканей, приводящая к разрушению тиреоцитов и гипотиреозу [19]. Как правило, при АИТ гипотиреоз формируется медленно, со временем, при этом яркие клинические симптомы зачастую отсутствуют [17].

В США АИТ находится на третьем месте по распространенности из числа аутоиммунных заболеваний, а в России заболеваемость АИТ составляет 45 случаев на 1000 населения. Таким образом, АИТ наиболее распространенное эндокринное заболевание, поражающее 8-14 % женщин в репродуктивном возрасте [9, 17]. Примечательно, что АИТ имеет еще более высокую распространенность среди женщин с бесплодием - до 20% [11]. Причем Poppe K, et al. обнаружили, что распространенность АИТ доходит до 10% в структуре пациенток с бесплодием неясного генеза [20]. Согласно данным ряда авторов среди пациенток с бесплодием и сопутствующим АИТ синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается в 24,3-25% случаев [20, 21].

Диагноз АИТ подтверждается при наличии триады «больших» диагностических признаков, включающих [22, 23]:

- первичный гипотиреоз (манифестный либо стойкий субклинический);
- повышение титра антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО выше 60 МЕ/мл);
- ультразвуковые признаки хронического воспаления ЩЖ.

Тиреоглобулин и пероксидаза функционируют как ключевые факторы в процессе биосинтеза гормонов ЩЖ и являются ее основными аутоантигенами, участвующими в патофизиологии АИТ [24]. У 95% пациенток с АИТ в крови диагностируются аутоантитела к пероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-ТГ) и к другим коллоидным и цитозольным аутоантигенам [10]. Распространенность АТ-ТПО, АТ-ТГ у пациентов с АИТ аналогична; однако чувствительность и титры АТ-ТПО всегда выше, чем у АТ-ТГ [25]. По данным ряда авторов существует сильная корреляция между повышенным уровнем ТТГ и положительными АТ-ТПО и АТ-ТГ, также у данной группы пациентов вероятность прогрессирования до тяжелого гипотиреоза и ее скорость значительно выше [26, 27, 28].

1. 2. Референсные значения ТТГ

Изменение референсных значений ТТГ во время беременности объясняется физиологическими изменениями в организме беременной женщины [23]. У здоровых женщин концентрации общих Т3 и Т4 в сыворотке крови повышаются в первом триместре, достигая пика или в конце второго, или в начале третьего триместра [29]. В 2011 г. Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) рекомендовала использовать фиксированные триместр-специфические нормы ТТГ при беременности, при отсутствии возможности определения специфичных для медицинского центра или региона норм [30]:

- I триместр - 0,1–2,5 мЕд/л
- II триместр - 0,2–3,0 мЕд/л
- III триместр - 0,3–3,0 мЕд/л

Аналогичные фиксированные нормативные значения ТТГ были предложены Европейской тиреоидологической ассоциацией (ЕТА) в 2014 г [31]:

- I триместр - 0,1–2,5 мЕд/л
- II триместр - 0,2–3,0 мЕд/л

- III триместр - 0,3–3,5 мЕд/л

По мнению ряда авторов, распространенность гипотиреоза во время беременности зависит от срока беременности, исследуемой популяции, наличия маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ. Так, выявляемость субклинического гипотиреоза, при применении унифицированных норм ТТГ во время беременности, резко возросла и даже достигла 6,1–27,8% в некоторых популяциях [32, 33]. Тогда как при применении специфичных для популяции и триместра беременности нормативных значений ТТГ распространенность субклинического гипотиреоза составляет только 2–4% [34]. Представленные данные приводят авторов к выводу о значительной гипердиагностике субклинического гипотиреоза при применении фиксированного референсного интервала ТТГ и, как следствие, о необоснованности лечения этого состояния. Поэтому в 2017 г. АТА пересмотрела свои рекомендации и предлагает рассчитывать специфические для популяции, триместра беременности нормативные значения ТТГ, а при отсутствии их рекомендует использовать значение 4,0 мЕд/л в качестве верхней границы ТТГ [23].

На прегравидарном этапе ключевым вопросом в диагностике субклинического гипотиреоза является применение корректных референсных значений. По данным клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по гипотиреозу, верхняя граница нормативных показателей ТТГ вне беременности зависит от лаборатории и находится в пределах 4,0 мЕД/л [35].

Достижение целевых значений ТТГ у пациенток, планирующих проведение ВРТ, является одной из основных задач на прегравидарном этапе. Проведено множество исследований с целью определения референсных значений ТТГ перед вступлением в протоколы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), однако полученные данные противоречивы. По рекомендациям American Society for Reproductive Medicine (2015 г.) уровень

ТТГ у данной когорты пациенток не должен быть выше 2,5 мЕд/л [36]. К аналогичным результатам пришли Myneni R. et al. в систематическом обзоре и рекомендовали при уровне ТТГ>2,5 начать прием препаратов левотироксина (L-T4) с целью уменьшения осложнений во время беременности [37].

Напротив, по результатам проспективного когортного исследования 2017 года с участием 270 женщин с субклиническим гипотиреозом, проходящих первый цикл ЭКО, ученые пришли к следующим результатам: у пациенток, получавших препараты L-T4 с базальным уровнем ТТГ между 0,2-2,5 мЕД/л, аналогичная частота наступления беременности, выкидыша и живорождения по сравнению с женщинами с базальным уровнем ТТГ между 2,5-4,2 мЕД/л. Однако данные исследования были статистически не значимыми [38].

Chai et al. в 2014 г. [39] и Zhuang et al. в 2017г. [40], разделили пациенток с АИТ в протоколах ЭКО на основе уровней ТТГ в сыворотке крови < 2,5 и > 2,5 мЕд/л и не обнаружили различий в результатах ЭКО в обеих группах.

Abdul Karim et al. в своем исследовании подтвердили значительное повышение уровня ТТГ при ССО. Но данные изменения функции ЩЖ не влияли на ЧНБ и частоту ранних репродуктивных потерь [41].

В 2021 г проведен крупный мета-анализ, в который вошли пациентки с показателем ТТГ менее 2,5 мЕд/л, эутиреодные и получавшие терапию L-T4 по поводу гипотиреоза. Концентрацию ТТГ исследовали до проведения протокола ЭКО и через 2-3 недели после ПЭ. Результаты продемонстрировали значительное повышение ТТГ в сыворотке крови у всех пациенток, причем особенно выражено это было при наступлении беременности. Однако ССО не повлияла на уровень свободного Т4. Таким образом, авторы утверждают, что при уровне ТТГ до вступления в протоколы ЭКО > 2,0 мЕД/л имеется очень высокий риск превышения порога в 2,5 мЕд/л при тестировании на беременность. Следовательно,

функции ЩЖ следует рассматривать как динамический элемент у пациенток, перенесших программы ЭКО [42].

1. 3. Патогенетические аспекты влияния гипотиреоза на репродуктивную систему

Адекватная продукция гормонов ЩЖ является чрезвычайно важным условием для нормального функционирования репродуктивной системы у женщин. Изменения активности продукции ТТГ связаны с отклонениями пульсовых выделений ЛГ, синтеза пролактина и дофамина, следствием которого является нарушение сложных регуляторных связей в оси гипофиз-яичники, что может привести к **олигоопсоменорее** или аменорее, вторичному поликистозу яичников и галакторее [43, 44, 45].

Снижение овуляторного пика ЛГ провоцирует относительную гиперэстрогенемию, которая может привести к избыточной пролиферации **(гиперплазии) эндометрия**, проявляющуюся обильными, нередко нерегулярными менструациями [46, 47].

Помимо этого, гормоны ЩЖ участвуют в образовании глобулина, связывающего половые гормоны **(ГСПГ)** в печени, при недостаточности которого увеличивается концентрация свободных фракций андрогенов и эстрогенов, изменяя механизм обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой, что приводит к нарушению менструальной и репродуктивной функции [48].

ТТГ, имея в строении **общую с ФСГ и ЛГ альфа-субъединицу**, модулирует воздействие данных гормонов на стероидогенез. Это ведет к стимуляции дифференцировки клеток гранулезы фолликулов, секреции эстрадиола и прогестерона желтым телом, а также влияет на способность ооцитов к оплодотворению, правильному делению и развитию бластоцисты [48].

Беременность сопровождается воздействием ряда факторов, приводящих к значительной стимуляции ЩЖ. Такими специфическими факторами являются:

1. **продукция хорионического гонадотропина**

В первом триместре беременности продуцируется хорионический гонадотропин (ХГ), имеющий структурное сходство с ТТГ. Гиперстимуляция ЩЖ избытком ХГ и возрастающий уровень тироксина (Т4) по механизму отрицательной обратной связи может привести к снижению уровня ТТГ.

2. **повышение продукции эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина**

Беременность сопровождается гиперэстрогенией, которая стимулирует в печени синтез тироксин связывающего белка, что провоцирует транзиторное снижение свободных, не связанных с белком, биологически активных гормональных фракций и ведет к дополнительной стимуляции ЩЖ.

3. **усиление экскреции йода с мочой и его дефицит вследствие увеличения почечного кровотока и клубочковой фильтрации**

4. **активное функционирование фетоплацентарного комплекса приводит к изменению метаболизма тиреоидных гормонов матери**

Плацента содержит большое количество дейодиназы 31-го типа, функцией которой является трансформация тиреоидных гормонов в биологически неактивные метаболиты, а также обеспечение плода йодом за счет дейодирования йодтиронинов беременной. В условиях дефицита йода фетоплацентарным комплексом используется дополнительное количество тиреоидных гормонов матери, что приводит к увеличению потребности в них и дополнительной стимуляции ЩЖ беременной. [46, 49].

Патогенетические аспекты влияния ССО в рамках программ ЭКО на заболевания ЩЖ

Взаимодействие гормонов ЩЖ с системой репродукции в большей мере демонстрируется при индуцированной беременности. Ярким примером этого является гиперэстрогения, наблюдаемая во время ССО в рамках программы ЭКО, приводящая к гипотиреозу путем повышения образования

тироксинсвязывающего глобулина в печени и связывания свободных фракций гормонов ЩЖ. Кроме того, введение ХГЧ в протоколе может непосредственно стимулировать рецепторы ТТГ ЩЖ, вызывая повышение уровня тиреоидных гормонов и последующее снижение уровня ТТГ в сыворотке крови [23].

Хотя патофизиологическое обоснование является убедительным, имеющиеся данные о влиянии ССО на функцию ЩЖ противоречивы. Однако решение этой проблемы имеет первостепенное клиническое значение. Фактически, было продемонстрировано, что даже субклинические нарушения функции ЩЖ связаны с осложнениями беременности и плохими перинатальным исходам, включая преждевременные роды, задержку внутриутробного развития, гестационный сахарный диабет и гестационную артериальную гипертензию [50-54].

Изменение функции ЩЖ во время ССО широко исследовалось, и многие данные сообщили о тенденции к повышению уровня ТТГ, хотя результаты для Т4 св. противоречивы [55-56].

Патогенетические аспекты влияния АИТ на репродуктивную систему

Развитие фолликулов и созревание ооцитов в значительной степени зависят от фолликулярной жидкости, которая образуется в результате инфильтрации крови и секреции яичников. Измененное **фолликулярное микроокружение** может напрямую нарушить рост фолликулов. Большое количество цитокинов/хемокинов активируется в фолликулярной жидкости и взаимодействует друг с другом, образуя сеть, которая регулирует фолликулогенез, созревание ооцитов и лютеинизацию [57]. Таким образом, иммунологические нарушения могут привести к нарушению фолликулогенеза яичников; однако, вопрос - влияет ли присутствие АИТ на иммунологическое микроокружение в фолликулах, остается спорным.

По данным ряда авторов, Т-клеточно-опосредованные иммунные нарушения играют большую роль в патогенезе АИТ. У пациентов с АИТ как в периферической крови, так и в щитовидной железе баланс между Th1- и

Th2-клетками смещается в сторону Th1-клеток, а цитотоксические Т-лимфоциты значительно активируются, что вызывает запуск иммунного ответа. Между тем, провоспалительные цитокины, такие как интерферон-гамма (IFN γ) и IL-17, значительно повышаются. Также у пациентов данной группы активируются провоспалительные хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11, что еще больше способствует миграции провоспалительных Th1-лимфоцитов в ЩЖ и усугубляет ее деструкцию [58-61].

Huang N. et al. провели перекрестное исследование, включающее 122 пациенток в возрасте 20–40 лет, которым проводилось лечение методом ЭКО/ИКСИ по поводу изолированного мужского или трубного фактора бесплодия. Пациентки были разделены в зависимости от наличия и отсутствия АИТ. Измеряли распределение цитокинов/хемокинов в фолликулярной жидкости с помощью проточной цитометрии с использованием мультиплексных анализов между группами. Основываясь на различиях в уровнях внутрифолликулярных хемокинов и цитокинов между группами АИТ и контрольной группой, был дополнительно продемонстрирован соответствующий воспалительный каскад. В фолликулярной жидкости пациентов с АИТ, среди 12 проанализированных хемокинов, уровень трех (CXCL9, CXCL10 и CXCL11) был достоверно повышен. Среди выявленных 11 цитокинов, по сравнению с контрольной группой, у больных АИТ наблюдались достоверно более высокие уровни IFNγ. IFNγ дозозависимо стимулирует экспрессию и секрецию CXCL9/10/11 в культивируемых клетках первичной гранулезы. CXCL9, CXCL10 и CXCL11 принадлежат к семейству хемокинов и имеют общий рецептор CXCR3, который особенно экспрессируется в Т-лимфоцитах. Повышение CXCL9/10/11 в фолликулярной жидкости способствует проникновению $CXCR3^+$ Т-лимфоцитов в фолликул. Т-лимфоциты, оставшиеся в фолликуле, еще больше увеличили секрецию IFNy, что представляет собой интактную петлю ответа в фолликулярном микроокружении. В результате исследования были получены данные о том, что у пациенток с АИТ был достоверно

повышен процент CXCR3+ Т-лимфоцитов. Все перечисленное свидетельствует о значительном иммунном дисбалансе в фолликулярном микроокружении пациенток с АИТ [19].

Влияют ли повышенные уровни интрафолликулярного CXCL9/10/11 на развитие фолликула, до сих пор неясно; однако сообщалось, CXCL9/10/11 ингибирует **ангиогенез** [62, 63]. В яичнике ангиогенез необходим для фолликулогенеза и овуляции. Богатая сосудистая сеть, окружающая клеточный слой theca, обеспечивает достаточное количество питательных веществ и кислорода для поддержки роста фолликула, а подавление ангиогенеза приводит к значительному уменьшению толщины theca, что провоцирует ингибирование пролиферации гранулезных клеток, предотвращение овуляции и увеличению скорости атрезии фолликула. Таким образом, у женщин с АИТ нарушаются перечисленные процессы [64, 65].

Miko E. et al. в ходе исследования выявили увеличение популяции **NK-и NK-подобных клеток** в крови пациенток с АИТ в сравнении с контрольной группой. Это приводит к повышению их цитотоксического действия, о чем свидетельствует увеличение экспрессии гена CD107a, несущего ответственность за дегрануляцию клеток. Причем авторы выделяют, что изложенные процессы происходят на первоначальных стадиях заболевания, еще до появления клинической симптоматики [66].

Механизмы, лежащие в основе влияния АИТ на результаты ЭКО/ИКСИ остаются неясными. Известный факт, что **рецепторы к гормонам ЩЖ** в большом количестве расположены в тканях органов репродуктивной системы женщины, в частности в клетках гранулезы и ооцитах [67, 68]. Высказывается мнение, что ткани ЩЖ и zona pellucida у некоторых пациенток могут содержать сходный антигенный состав, что создает предпосылку для перекрестных цитотоксических аутоиммунных реакций при возрастании титра антитиреоидных антител, одновременно повреждающих и гликопротеиновые структуры мембраны ооцитов [12, 69]. Результатом данных перекрестных реакций с вовлечением фолликулярного

аппарата яичников становится снижение ОР, морфологического качества созревающих ооцитов, снижение их способности к оплодотворению и ухудшение качества генерируемых из них эмбрионов [12, 70]. Данные нарушения могут быть причиной отмен переноса эмбрионов в нативных циклах ЭКО.

В 2022 г. Zhang R. et al. провели проспективное исследование, в которое включили 180 женщин, проходивших программы ЭКО. Из них 120 женщин были с положительным титром АТ-ТПО и 60 с отрицательным, пациентки сопоставимыми возрастом и ИМТ. Пациенткам измеряли уровень фетуина-В. Фетуины относятся к суперсемейству ингибиторов цистатиновых протеаз, включают фетуин-А и фетуин-В [71]. Floehr J. и коллеги [72] обнаружили, что сывороточный фетуин-В был связан со скоростью оплодотворения у женщин в программах ЭКО, и уровень фетуина-В может быть полезным предиктором успешного оплодотворения в программе ЭКО. У пациенток наблюдалась достоверная разница в уровне фетуина-В у женщин с положительными АТ-ТПО по сравнению с АТ-ТПО-негативной группой (65,2 ± 18,5 против 76,4 ± 25,1, p=0,001). По сравнению с женщинами с отрицательным АТ-ТПО, женщины с положительным АТ-ТПО имели более высокий риск снижения частоты оплодотворения (20,0% против 6,7%; p=0.035). Таким образом, у женщин с носительством АТ-ТПО снижение уровня фетуина-В может быть основной причиной более низкой эффективности программы ЭКО [73].

1. 4. Данные исследований об исходах программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с заболеваниями ЩЖ

В систематическом обзоре Simopoulou M. et al. после оценки фактических данных 44 статей, опубликованных с 2006 по 2018 год, пришли к выводу, что присутствие антитиреоидных антител у женщин с эутиреозом, не коррелирует с более плохими исходами циклов ЭКО/ИКСИ. Тем не менее, по мнению авторов носительство АТ-ТПО может ухудшить

результаты ЭКО/ИКСИ при явной дисфункции ЩЖ или субклиническом гипотиреозе [74].

В исследовании Korevaar et al. приняли участие 436 женщины, у которых исследовали наличие аутоантител к ЩЖ, количество антральных фолликулов. Отдельно была выделена группа пациенток с бесплодием неясного генеза. Была обнаружена связь между снижением уровня Т3 св. в крови и небольшим количеством антральных фолликулов в яичниках среди женщин с идиопатическим бесплодием (p=0,009). В то же время не было выявлено зависимости уровня ТТГ, Т 4 св. от состояния ОР. Среди женщин, носительниц АТ-ТПО, отмечалось меньшее число антральных фолликулов (менее 8) (p<0,001). Причем среди пациенток с изолированным носительством АТ-ТГ, наблюдались более высокие параметры фолликулярного пула, за исключением пациенток с идиопатическим бесплодием. Важный факт, что наличие антитиреоидных антител не влияло на показатели фолликулостимулирующего гормона [70].

Овариальный резерв

В мире проведено большое количество исследований, направленных на изучение патогенетических аспектов влияния антитиреоидных антител на ОР женщин. Так, есть мнение что носительство АТ-ТПО приводит к гипотиреозу, который, в свою очередь, провоцирует нарушение ранних стадий развития фолликулов. Однако, потенциальная связь маловероятна из-за неизменного количества антральных фолликулов у пациенток с носительством АТ-ТПО после медикаментозной коррекции гипотиреоза. Согласно второй теории, аутоимунные тиреопатии являются частью аутоимунного полиэндокринного синдрома I и II с поражением остальных эндокринных желез, в частности в составе репродуктивной системы, влияя на фолликулогенез [75].

В соответствии со следующей теорией, у женщин с положительными антитиреоидными антителами в крови они также присутствуют в фолликулярной жидкости. При исследовании наличия АТ-ТПО, АТ-ТГ в

фолликулярной жидкости у 14 пациенток с АИТ результат был положительным, причем отмечена их зависимость от уровня антител в сыворотке, что подтверждает их возможность свободно проникать через гематофолликулярный барьер. В группе контроля (17 женщин) отсутствовали антитела в фолликулярной жидкости [76].

Ряд авторов утверждают, что антитиреоидные антитела непосредственно поражают ткань яичников, контактируя с антигенами *zona pellucida,* и нарушают ее функцию. Таким образом, оказывается на растущий фолликул прямое цитотоксическое действие, что ведет к снижаю качества эмбрионов. В исследовании Chen C. W. et al. у женщин носительниц АТ-ТПО достоверно чаще отмечалось снижение ОР (22,7%), при исключении установленных причин его редукции. 14,0% женщин имели нормальный овариальный запас, 10,3% высокий. (p=0,012) [77].

Еще один факт, подтверждающий аутоиммунный генез снижения параметров ОР, это обнаружение антител к ламинину-1 у пациенток с положительными антитиреоидными антителами. Ламинин-1 – это компонент внеклеточного матрикса, необходимый для созревания ооцитов (форсирует формирование полярных телец), эмбрионов, для процессов имплантации и плацентации. По этой причине достаточно обоснована теория о негативном воздействии антител к ламинину-1 на начальные этапы репродуктивной системы, что приводит к бесплодию. Ученые университета BARI одни из первых исследовали их уровень в сыворотке и фолликулярной жидкости у женщин с АИТ, вступивших в протоколы ЭКО. Исследование подтвердило теорию, уровень антител к ламинину-1 был достоверно выше у пациенток с АИТ (43,2%) в сравнении с группой контроля (3,6%). Также обнаружена обратная отрицательная связь между уровнем этих антител и числом зрелых ооцитов (p=0,03). В группе с АИТ частота имплантации составляла 7,9%, что достоверно ниже чем в контрольной группе (9,1%, p=0,015). Аналогично с показателем частоты клинической беременности - 23 и 31% (p=0,03) [78].

Качество эмбрионов

Было проведено исследование среди женщин со снижением ОР, проходивших циклы ВРТ. По данным авторов сопоставимое качество эмбрионов наблюдалось у пациенток с ТТГ≤ и> 2,5 мЕд/л. Однако в группе пациенток с носительством АТ-ТПО страдало качество эмбрионов, независимо от уровня ТТГ (p=0,045). Результаты исследования подтверждают теорию о влиянии непосредственно антитиреоидных антител, а не гипотиреоза, на исходы программ ЭКО/ИКСИ [79].

Эндометрий

Существует мнение, что в условиях гипотиреоза нарушаются процессы пролиферации эндометрия, его фазовая трансформация, имплантация эмбриона, приводящие к ранним репродуктивным потерям. С одной стороны, факторы транскрипции тироксинсвязывающего белка и тиреоглобулина обнаружены в эндометрии, и это влияет на местную выработку тироксина. С другой стороны, присутствие данных факторов делает эндометрий уязвимым к действию антител ЩЖ. Нельзя оставлять без внимания факт о наличии рецепторов к ТТГ и гормонам ЩЖ в эндометрии в физиологических условиях, причем уровень их экспрессии коррелирует с фазой менструального цикла. Однако в настоящее время исследований, направленных на комплексную оценку состояния эндометрия среди женщин с АИТ, очень мало.

Kilic et al. в своей работе, анализируя исходы программ ЭКО у 69 пациенток с идиопатическим бесплодием, помимо остальных параметров изучали толщину эндометрия с целью оценки его готовности к имплантации. Пациентки в исследовании были разделены на три группы – женщины с АИТ и субклиническим гипотиреозом; женщины с компенсированными гипотиреозом при наличии антитиреоидных антител; контрольная группа женщин без тиреоидной патологии. В соответствии с полученными данными не имелось достоверных различий по показателю толщины эндометрия среди пациенток перечисленных групп [80].

Вероятно, антитиреоидные антитела оказывают непосредственно эмбриотоксическое действие на трофобласт, препятствуя его полноценной инвазии и нормальному развития плода. Это подтверждают результаты исследования, суть которого заключалась в иммунизации человеческим тиреоглобулином мышей. По итогу, у них отмечалось патологическое иммунное распознавание ТГ и плацентарных антигенов АТ-ТГ, что приводило к уменьшению веса плода и плаценты вследствие задержки развития беременности [81].

По мнению ряда авторов в условиях нарушения образования тиреоидных гормонов провоцируется разбалансировка в процессах циклического превращения эндометрия и происходят сдвиги на молекулярном уровне, приводящие к снижению эндометриальной рецептивности [82, 83].

Результаты протоколов ЭКО/ИКСИ у пациенток с заболеваниями ЩЖ

В литературе присутствует множество противоречивых мнений по поводу влияния антител к гормонам ЩЖ на исходы протоколов ВРТ (количество полученных ооцитов, частоту оплодотворения и имплантации, ЧНБ на ПЭ).

В 2018 г Medenica et al. [84] оценили результаты протоколов ВРТ 52 пациенток (26 — с АИТ, 26 — без АИТ). Ученые не выявили негативного влияния АИТ на количество полученных ооцитов, частоту оплодотворения, но частота имплантации эмбрионов в группе пациенток с АИТ по сравнению с контрольной была значительно ниже (21,01 % относительно 31,94 %, p = 0,092). Соответственно ЧНБ существенно отличалась в группе женщин с АИТ относительно контрольной (30,8 и 61,5 % соответственно, p = 0,026). Тогда как, Zhong et al. считают, что АИТ неблагоприятно влияет на частоту оплодотворения и имплантации, а также на ЧНБ [85].

Противоречивые данные представил Venables A. et al. в 2020 г. в мета-анализе, в который включили 14 исследований. Все включенные исследования состояли только из женщин с эутиреозом. При обработке 843

пациенток с положительными аутоантителами и 3984 женщин без аутоантител отсутствовали различия в частоте наступления клинической беременности в зависимости от наличия антитиреоидных антител в крови (OR 0,86; 95% ДИ [0,70, 1,05]; P = 0,14; 11 исследований;^{I2} = 29,0%). Также не было достоверной разницы по частоте ранних репродуктивных потерь (OR 1,04; 95% ДИ [0,52, 2,07]; P = 0,908; 8 исследований; I^2 = 53%), по коэффициенту живорождения на клиническую беременность (OR 0,67; 95% ДИ [0,28, 1,60]; P = 0,369; I^2 = 69,2%). Также не было существенной разницы в ответе яичников на ССО, количестве перенесенных эмбрионов и по среднему возрасту пациенток [86].

Аналогичные результаты представили Busnelli A et al. [87] в систематическом обзоре и мета-анализе, составленном на основании 9 статей, направленных на изучение исходов программ ЭКО/ИКСИ у 4396 женщин – носительниц антитиреоидных антител. Мета-анализ показал отсутствие разницы по ответу яичников на ССО (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,09–0,29; p = 0,28), частоте оплодотворения (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,97–1,27; p = 0,13), ЧНБ (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,77–1,06; p = 0,22) у пациенток носительниц АТ-ТПО в протоколах ВРТ по отношению к группе сравнения.

Опираясь на работу Monteleone et al. (2011) [76], авторы пришли к мнению, что вероятной причиной отсутствия разницы по показателям оплодотворения и имплантации у женщин с АИТ и контрольной группы стало то, что данные параметры анализировали только в протоколах ИКСИ, а не в протоколах ЭКО. Основываясь на этом, они выдвинули теорию о том, что при проведении процедуры ИКСИ можно обойти выше описанное негативное влияние на *zona pellucida* антителами к ЩЖ.

Poppe et al. в 2018 г. [20] провели мета-анализ 4 работ, изучавших исходы программ ИКСИ у женщин с носительством антител к ЩЖ и субклиническим гипотиреозом. Под субклиническим гипотиреозом 2 автора считали уровень ТТГ от 2,5 до 4 мЕд/л, но в 1 исследовании концентрация ТТГ была от 3 до 4 мЕД/л. Три автора [88-90] исследовали частоту

оплодотворения и не обнаружили отличий между сравниваемыми группами (ОШ 1,02; 95 % ДИ 0,89–1,16; p = 0,09). В двух работах [89, 90] авторы не выявили статистически значимой разницы по частоте имплантации в группе АИТ в сравнении с контрольной (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,73–1,32; p = 0,92). ЧНБ на ПЭ изучали все четверо авторов [88-91]. Также не было выявлено негативного воздействия АИТ на данный показатель (ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,70–1,18; p = 0,94). Таким образом, предположение Busnelli et al. [87] о влиянии процедуры ИКСИ на благоприятный исход протоколов ВРТ у пациенток с носительством антител к ЩЖ кажется вполне разумным.

С 2018 г. по 2019 г. 9222 пациенток приняли участие в исследовании Wang H. et al. [28]. Целью исследования было изучить особенности и исходы программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с мужским и трубно-перитонеальным факторами бесплодия в зависимости от наличия антитиреоидных антител. Для ТТГ референсные значения составляли 0,55–4,78 мЕД/л, для Т4 св. 0,89–1,80 нг/дл. Уровень ниже 60 МЕ/мл был определен как отрицательный для АТ-ТПО, АТ-ТГ. Пациенток поделили на две группы в зависимости от наличия антитиреоидных антител. Группа с положительными антителами была разделена на 3 подгруппы: группа 1 - с положительными АТ-ТПО и АТ-ТГ; группа 2 - с изолированным повышением АТ-ТГ; а группа 3 - с изолированным повышением АТ-ТПО. При исследовании показателей ОР значительно более высокие уровни АМГ (медиана 2,5 [1,4–4,2] *против* 2,4 [1,4–3,7], P = 0,024) наблюдались в группе с положительными антителами к ЩЖ, чем в контрольной группе. Уровни базального фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) были ниже у пациенток данной группы, но разница не была существенной. Не наблюдалось существенной разницы в количестве антральных фолликулов между двумя группами. При исследовании функции ЩЖ отмечалась существенная разница между группами. Уровни Т4св. были значительно ниже (среднее значение [SD]: 1,3 [0,2] *по сравнению с* 1.3 [0.1], P = 0.012), а уровни ТТГ выше (медиана 2.1 [1.5–2.9] *против* 2.0 [1.4–2.6], P = 0.007) у пациентов с носительством

антител к ЩЖ, чем в контрольной группе. Между пациентками обеих групп не было существенных различий по виду протоколов ЭКО, дозе гонадотропинов при ССО, толщине эндометрия, частоте выхода бластоцист (медиана 4, p=0.988) и по количеству переносимых эмбрионов. Число ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции яичников, было значительно ниже у пациентов с носительством аутоантител, чем в контрольной группе (коэффициент регрессии -0,48; 95%ДИ -0,06до -0,90; P=0,025). Между группами не было достоверных различий по ЧНБ (44,2% *против* 45,1%, P = 0,721), выкидыша (14,5% *против* 14,2%, p = 0,916), живорождения (37,8% *против* 38,7%, p = 0,715) или преждевременных родов (16,0% *против* 15,6%, P = 0,901). Масса тела при рождении при одноплодной беременности достоверно не отличалась между группами; однако масса тела при рождении при беременности двойней была значительно ниже в группе с положительными аутоантителам, чем в контрольной группе (медиана [межквартильный диапазон]: 2500 [2200-2760] против 2650 [2300-2900], P = 0,003). Анализ подгрупп не выявил существенных различий между тремя подгруппами и контрольной группой по показателям клинической беременности, выкидыша, живорождения и преждевременных родов и живой массы при одноплодной беременности.

Частота ранних репродуктивных потерь и живорождения

По данным Maraka S, et al. пациентки с носительством антиреоидных антител и/или субклиническим гипотиреозом имеют высокие риски таких акушерских осложнений, как самопроизвольный аборт, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, преждевременные роды, задержка роста плода, рождения маловесного ребенка, а также формирования у плода пороков развития и неврологического дефицита [25, 38, 50, 92, 93].

Есть данные, что метаболический синдром, большие окружность талии и индекс массы тела у детей до 16 лет были более распространены у детей АТ-ТПО-позитивных матерей [94].

По данным исследования, проведенного в 2019 г, было выявлено, что среди беременных женщин без явного заболевания ЩЖ субклинический гипотиреоз, изолированная гипотироксинемия и повышенный титр АТ-ТПО были достоверно связаны с более высоким риском преждевременных родов [50].

Существует мнение, что при беременности, наступившей в результате ВРТ, изменения в функции ЩЖ матери с одной стороны, и значительное повышение уровня эстрадиола, с другой, могут также повлиять на ЩЖ эмбриона, которая является первой эндокринной железой, дифференцирующейся примерно на 3-5 неделе беременности. В интересном исследовании Onal et al. [95] диагностировали эутиреоидную гипертиротропинемию примерно у 10% младенцев, рожденных в результате программ ЭКО. Несколько лет спустя Lv P. P. и др. [96] продемонстрировали, что уровни Т4 св. и ТТГ были значительно повышены у новорожденных, а также у детей в возрасте 3-10 лет, которые были зачаты в программе ЭКО, по сравнению с таковыми у детей при естественном зачатии. Однако данные авторов противоречивы. Результаты крупных когортных исследований подтвердили связь между функцией ЩЖ матери и потомства, но они также показали, что это вероятнее связано с общей генетикой и окружающей средой, чем с уровнем эстрадиола в сыворотке крови [97, 98].

Zhang Y et al. заявили, что нарушение ответа ЩЖ на ХГЧ в первом триместре приводит к ограничению роста плода и снижению копчико-теменного размера плода [99]. Также есть данные, что образующиеся при АИТ аутоантитела могут оказывать негативны й эффект на структуру плаценты, провоцируя рост потерь беременности [7, 85, 100].

Несмотря на многочисленные данные, молекулярный механизм, лежащий в основе ассоциации между неблагоприятными исходами беременности и субклиническим гипотиреозом и/или АИТ, полностью не изучен. Однако несколько гипотез, основанных на текущих исследованиях,

могут объяснить эту проблему. Во-первых, клетки гранулезы человека экспрессируют рецепторы ТТГ и гормонов ЩЖ, а в фолликулярной жидкости обнаруживаются как трийодтиронин (Т3), так и тироксин (Т4). Таким образом, изменения уровня ТТГ могут негативно влиять на качество и функцию яйцеклеток у женщин с субклиническим гипотиреозом [9, 101]. Во-вторых, тиреопероксидаза и тиреоглобулин также экспрессируются в эндометрии, где они могут быть ответственны за локальную продукцию тироксина [102]. Соответственно, эндометрий восприимчив к действию АТ-ТПО, АТ-ТГ. Наконец, маркерами аутоиммунной генерализованной дисфункции являются циркулирующие антитела, которые неблагоприятно влияют на имплантацию эмбриона и последующее развитие беременности [103]. Согласно другой теории присутствие антитиреоидных антител провоцирует развитие гипотиреоза, который проводит к ранним репродуктивным потерям вследствие неадекватного ответа ЩЖ на повышение уровня эстрогенов. В результате уровень тиреоидных гормонов является недостаточным для данного срока беременности. Учитывая влияние овариальной стимуляции на ЩЖ, пораженную аутоиммунными антителами, предполагается, что данное воздействие еще больше усиливается в программах ВРТ [87]. Помимо этого, основываясь на данных о повышении частоты ранних репродуктивных потерь у пациенток позднего репродуктивного возраста, нельзя не принять во внимание и увеличивающуюся с возрастом частоту встречаемости АТ к ЩЖ. [87].

В отделении репродуктологии ФГБНУ «НИИ АГ и Р им. Д.О. Отта» совместно с СПбГУ в 2020 году проведено исследование с целью изучения влияния циркулирующих АТ-ТПО. Авторами было установлено, что введение мышам специфических иммуноглобулинов к ТПО приводит к значительному повышению частоты прерывания беременностей и к повышению частоты рождения маловесных к сроку плодов [105].

АТА считает, что нет достаточной доказательной базы о том, что назначение L-T4 пациенткам с носительством АТ-ТПО при эутириозе приводит к снижению риска самопроизвольного прерывания беременности. Тем не менее терапия L-T4 может быть проведена женщинам с выкидышами в анамнезе, принимая во внимание возможный позитивный эффект при минимальном риске. В данных ситуациях L-T4 рекомендуется назначить в стартовой дозе 25–50 мкг [23].

В литературе представлены многочисленные работы с противоречивыми результатами, касаемо влияния АИТ на частоту ранних репродуктивных потерь. В мета-анализе Poppe et al. (2018) не было обнаружено разницы в частоте прерывания беременности на ранних сроках (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,48–1,87; p = 0,31) и частоте живорождения (ОШ 1,12; 95 % ДИ 0,62–2,03; p = 0,26) у пациенток после программ ЭКО/ИКСИ в зависимости от наличия антитиреоидных антител [20]. Похожие результаты были получены в исследовании Unuane et al. (2017г.). Авторы оценивали у женщин с АИТ частоту родов живым плодом после 25 недель беременности, наступившей после ВРТ. Исследование включало 2 группы пациенток - 333 женщин с АИТ и контрольная группа — 2019 женщин без антител. Среди женщин с АИТ в 18% случаем зафиксировано прерывание беременности, суммарная частота живорождения составила 47 %. Однако не было обнаружено существенных различий по данным показателям между пациентками обеих групп. Частота живорождений в группе женщин с АИТ снижалась пропорционально возрасту пациенток (57, 48 и 33 % в возрастных подгруппах 20–29, 30–37 и 38–45 лет соответственно). Схожие результаты были и в группе сравнения. Таким образом, авторы пришли к выводу, что именно возраст, а не антитела к ЩЖ являются важнейшим предиктором исходов программ ЭКО у пациенток с АИТ [104].

1. 5. Современные подходы к терапии гипотиреоза

В мире отсутствует единая тактика по диагностике и терапии субклинического гипотиреоза на прегравидарном этапе и во время

беременности. Это вызвано различным референсным интервалом уровня ТТГ для определенных сроков беременности, отсутствием определенной тактики ведения пациенток с АИТ. Свой вклад таке вносит и мультидисциплинарный подход к данной группе пациенток, который включает наблюдение врачами нескольких специальностей — гинекологом, эндокринологом и, зачастую, репродуктологом, каждый из которых может иметь свое представление о целевых показателях гормонов ЩЖ. Таким образом, имеется проблема отсутствия единого подхода к терапии субклинического гипотиреоза на прегравдиарном этапе и во время беременности.

Согласно последним рекомендациям американской ассоциации щитовидной железы (АТА) от 2017 г. уровень ТТГ необходимо измерять всем женщинам с бесплодием, в том числе планирующим лечение путем ВРТ, заместительная терапия препаратами L-T4 показана при уровне ТТГ более 2,5 мЕД/л с последующей сдачей анализов на ТТГ и Т4св. каждые 8–10 недель. У женщин с носительством АТ-ТПО или АТ-ТГ при нормальной функции ЩЖ при наступлении беременности, а далее каждые 4 недели на протяжении первой половины беременности необходимо проводить исследование уровня ТТГ [46]. У не беременных с небольшим повышением ТТГ после ССО необходима повторная оценка его уровня через 2–4 недели, поскольку он может самопроизвольно нормализоваться [23].

По данным рекомендаций Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) от 2015 г. с целью диагностического поиска причин бесплодия всем инфертильным женщинам и пациенткам, планирующим проведение ВРТ, необходимо рутинное измерение уровня ТТГ. При повторных значениях ТТГ ≥ 2,5 мЕД/л или при наличии других факторов риска развития заболеваний ЩЖ считается необходимым определение уровня АТ-ТПО. [36].

По данным федеральных клинических рекомендации «Гипотиреоз» (2021 год) уровень ТТГ рекомендуется определять каждые 4 недели до середины беременности и еще как минимум один раз около 30-й недели у

беременных с заболеваниями ЩЖ. Женщинам, получающим L-T4, необходимо увеличить дозировку препарата на 20–30% [106-108]. При субклиническом гипотиреозе во время беременности терапия L-T4 рекомендуется: женщинам с носительством АТ-ТПО и уровне ТТГ > 4 мЕд/л [108, 109]; может быть рекомендована: женщинам с положительными АТ-ТПО и ТТГ > 2,5 и < 4 мЕд/л, женщинам при отсутствии АТ-ТПО, но с содержанием ТТГ > 4,0 и <10 мЕд/л [108-110].

Следует учитывать, что прием ряда препаратов (эстрогены, тамоксифен) может привести к повышению потребности в L-T4, в связи с увеличением уровня тироксин-связывающего глобулина, что требует дополнительного контроля уровня ТТГ и при необходимости увеличения дозировки препаратов. При использовании трансдермальных форм эстрогенов не было отмечено значимого влияния на уровень ТТГ, в связи с отсутствием первичного прохождения препарата через печень [17, 111].

В Китае в 2017 году провели рандомизированное клиническое исследование с участием 600 женщин с носительством антитреоидных антител, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО. Первая группа пациенток получала L-T4 в дозе 25 мкг/сут или 50 мкг/сут в начале исследования, которая корректировалась в соответствии с уровнем ТТГ во время беременности; вторая группа – контрольная. Авторы не выявили значимых различий по частоте самопроизвольных абортов и живорождений между данными группами женщин. Однако референсным уровнем ТТГ в исследовании считался диапазон от 0,5 до 4,78 мМЕ / л [28].

В мета-анализе Velkeniers B. et al. было обнаружено, что лечение L-T4 значительно увеличивает живорождаемость по сравнению с плацебо (ОР = 2,76, 95% ДИ: 1,20–6,44), не влияя на частоту наступления беременности (ОР = 1,46, 95% ДИ: 0,86–2,48) [112].

В 2018 г. проведен систематический обзор [113], при мета-анализе исходов программ ВРТ среди 787 женщин отсутствовал положительный эффект L-тироксина на следующие показатели: ЧНБ (ОР 1,46; 95 % ДИ 0,86–

2,48; p = 0,16), частота живорождения (ОР 2,05;95 % ДИ 0,96–4,36; p = 0,06), частоту преждевременных родов (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,65–1,96; p = 0,67). При этом обнаружили значительное снижение частоты ранних репродуктивных потерь в испытуемой группе по сравнению с плацебо (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,32–0,82; p = 0,005). Inagaki Y. Et al. (2020г.) считают, что более высокий титр АТ-ТПО следует рассматривать как один из факторов риска репродуктивных потерь на ранних сроках среди бесплодных женщин, даже если они получали заместительную терапию гипотиреоза Л-тироксином [114].

Противоречевые данные представлены в систематическом обзоре Myneni R et al. [37]. Авторы пришли к выводу, что терапия L-T4 у женщин с субклиническим гипотиреозом, проходящих циклы ЭКО/ИКСИ, приводит к увеличению процента выхода бластоцист, частоты имплантации и живорождаемости. А также, что повышенный риск ранних репродуктивных потерь, связанный с носительством антитиреоидных антител, но на фоне заместительной гормональной терапии уменьшается.

Некоторые авторы рассматривали эффективность альтернативных медикаментозных методов лечения, основываясь на теории скрытого дисбаланса при аутоиммунных заболеваниях. Так Revelli et al. проанализировали влияние различных комбинаций препаратов на результаты циклов ВРТ у 138 женщин с АИТ. Среди 36 пациенток, получавших комбинацию L-тироксина, преднизолона и ацетилсалициловой кислоты, ЧНБ была выше по сравнению с контрольной группой (95 % ДИ 1,47–11,66; p < 0,007). Однако авторы не обнаружили разницы по частоте ранних репродуктивных потерь беременности между сравниваемыми группами (ОШ 2,27; 95 % ДИ 0,27–19,23; p = 0,45) [115].

Litwicka et al. провели исследование, посвященное изучению эффективности исключительно глюкокортикоидов у пациенток с АИТ на исходы программ ВРТ [116] - 60 женщин с АИТ, 30 из которых получили по 5 мг преднизолона в день ТВП. Отмечалась статистически значимая более

высокая ЧНБ и живорождения в подгруппе женщин, получавших преднизолон, в сравнении с контрольной группой (60 % относительно 30 %, p = 0,02; 46,6 % относительно 16,6 %, p = 0,03). Однако этих данных недостаточно и необходимо проведение исследований с большей выборкой для подтверждения эффективности альтернативных методов лечения. На данный момент золотым стандартом лечения пациенток с субклиническим гипотиреозом являются препараты L-тироксина.

Как видно на сегодняшний день на этапе прегравидарной подготовки пациенток с заболеваниями ЩЖ проводится лишь нормализация гормонального фона. В то время как купирование вероятных генерализованных аутоиммунных процессов, характеризующих АИТ, не практикуется ввиду отсутствия каких-либо методов и средств, позволяющих эффективно решать данную проблему. Соответственно пациентки с АИТ с точки зрения перспектив восстановления репродуктивной функции являются наиболее уязвимой группой среди инфертильных женщин с заболеваниями ЩЖ.

1. 6. Влияние гиповитаминоза D на репродуктивную систему женщин и его взаимосвязь с гипотиреозом

На сегодняшний день от 50% до 80% жителей всего мира, по данным экспертов ВОЗ, имеют дефицит витамина D в той или иной степени выраженный, что позволяет рассматривать гиповитаминоз D в роли «метаболической пандемии» [124, 125].

Следует отметить факт, что большинство регионов РФ находятся севернее 35-й параллели северной широты, в связи с этим для России проблема дефицита витамина D крайне актуальна ведь недостаточная инсоляция повышает риск снижения уровня витамина D среди большинства россиянок [126].

Данные исследований указывают на большую роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. Помимо характерных заболеваний, таких как остеомаляция и остеопороз, дефицит витамина D у женщин может

ассоциироваться с бесплодием и повышением рисков развития неблагоприятных исходов беременности [127]. В связи с присутствием специфических ядерных рецепторов (Vitamin D receptors) к активной форме витамина D (кальцитриолу) в клетках различных органов и тканей, допускается вывод о возможности витамина D управлять рядом биологических процессов путем влияния на транскрипцию регуляторных генов [128]. Так как рецепторы к витамину D локализованы в гипофизе, эндометрии, эпителиальных клетках маточных труб, яичниках, децидуальной оболочке плаценты, вероятно, что в регуляции репродуктивной функции женщины витамин D принимает ключевое участие [129].

Зарубежные коллеги также установили взаимосвязь между гиповитаминозом D и распространенностью бесплодия, особенно неясного генеза [130]. Есть данные, что кальцитриол изменяет экспрессию генов, принимающих участие в стероидогенезе в клетках гранулезы и развитии фолликулов. На основании этого в систематическом обзоре был сделан вывод о корреляции успешности ЭКО и уровня витамина D в фолликулярной жидкости [131].

Полагается, что гиповитаминоз D сопровождается ослаблением модулирующих чрезрецепторных эффектов витамина D и вступает в качестве пускового фактора в развитии заболеваний с аутоиммунным механизмом, включая АИТ [132, 133]. Учитывая связь обмена кальцитриола с состоянием репродуктивной системы женщин и ЩЖ, представляется актуальным определить как в общей популяции женщин с бесплодием, так и среди пациенток с заболеваниями ЩЖ распространенность гиповитаминоза D.

1. 7. Диффузный токсический зоб и репродуктивные прогнозы

Диффузный токсический зоб

Болезнь Грейвса (БГ) или ДТЗ - это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецепторам ТТГ (рТТГ) и проявляющееся диффузным поражением ЩЖ, развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной

патологией (претибиальная микседема, эндокринная офтальмопатия, акропатия) [134].

Циркулирующие антитела к рТТГ связываются с рТТГ, усиливая выработку внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, приводят к высвобождению тиреоидных гормонов и росту тиреоцитов. Как правило, пациенты с ДТЗ имеют членов семьи, страдающих БГ или АИТ в 30% случаев. По данным исследований 80% восприимчивости к ДТЗ является генетической [135].

В географических районах, богатых йодом, ДТЗ является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза, где ежегодно встречается 20-30 случаев на 100 000 человек [136]. ДТЗ чаще встречается у женщин, примерно у 3%, и среди 0,5% мужчин [138]. Заболевание преимущественно поражает пациенток репродуктивного возраста (0,4%-1,3% до беременности и 0,2% во время беременности) [117].

Рекомендуется исследование уровня ТТГ, тиреоидных гормонов Т4св., Т3св., антител к рТТГ при подозрении на ДТЗ [139, 140]. Антитела к рТТГ - это специфические биомаркеры ДТЗ [141, 142].

При манифестном тиреотоксикозе уровень ТТГ менее 0.1 мЕ/л, содержание Т4св. и Т3св. повышено. При субклиническом тиреотоксикозе уровень ТТГ ниже референсного интервала, а Т4 св. и Т3 св. в пределах нормы [134].

Терапия ДТЗ включает следующие методы – консервативный (прием тиреостатиков), абляционные (радиойодтерапия (РЙТ) и тиреоидэктомия). Целью консервативной терапии является достижение эутиреоза перед проведением курса РЙТ или оперативным лечением, а также, для отдельной группы пациентов, в качестве базового и длительного курса лечения, до 12 – 24 месяцев, который может привести к стойкой ремиссии [136, 143-145]. Очень важным условием проведения длительной терапии тиреостатиками является доступность квалифицированной эндокринологической помощи, а

также готовность пациента следовать рекомендациям врача (комплаентность).

К группе тиреостатиков относятся производные тиоурацила (пропилтиоурацил) и имидазола (тиамазол) [146, 147]. Механизм действия препаратов заключается в подавлении действия тиреоидной пероксидазы, йодировании тиреоглобулина, ингибировании окисления йода и конденсации йодтирозинов, что приводит к снижению синтеза гормонов ЩЖ. Помимо этого, пропилтиоурацил нарушает конверсию Т4 в Т3. Препаратом выбора для всех пациентов, планирующим проведение консервативной терапии ДТЗ, является тиамазол. Согласно российским клиническим рекомендациям, длительность терапии тиреостатиками составлячет 12-18 месяцев, затем если уровни ТТГ и антител к рТТГ нормализовались, лечение отменяют [134, 148, 149]. Стабильный эутиреоз обычно означает два нормальных теста функции ЩЖ на одной и той же терапии с интервалом в месяц или более [23]. Частота сохранения тиреотоксикоза после консервативной терапии и/или его отдаленных рецидивов доходит до 70%. В таких случаях необходимо рассмотреть вопрос о проведении тиреоидэктомии или РЙТ.

РЙТ – эффективный, экономически выгодный метод лечения пациентов с ДТЗ, действующий путем деструкции гиперфункционирующей ткани ЩЖ [150]. РЙТ при ДТЗ назначается при рецидиве тиреотоксикоза после корректно проведенного консервативного лечения, при отсутствии условий для консервативной терапии и наблюдения за пациентами, при невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), а также в качестве первоначального лечения [151].

Оперативное лечение - радикальный метод лечения ДТЗ, по данным клинических рекомендаций, применяется при наличии противопоказаний к консервативной терапии, при рецидиве тиреотоксикоза после тиреостатической терапии, при большом объеме ЩЖ, а также при предпочтении пациента. Рекомендуется проведение тотальной

тиреоидэктомии в качестве метода выбора хирургического лечения [152, 153].

Беременность при ДТЗ

При наступлении беременности потребность организма в тиреоидных гормонах возрастает на 30–50%, вследствие чего уже с первых недель беременности происходит изменение функции ЩЖ [117, 154]. Под действием специфических факторов, приводящих к гиперстимуляции ЩЖ, происходит повышение продукции тиреоидных гормонов. В 2% случаях у беременных развивается гестационный гипертиреоз как результат стимулирующего влияния хорионического гонадотропина (ХГЧ) [155-157]. Возникновение или рецидив ДТЗ более вероятны в первом триместре беременности, а также в послеродовом периоде [157].

Эмбриональный и неонатальный гипертиреоз, который является результатом трансплацентарного прохождения материнских стимулирующих антител к рТТГ, также вызывает повышенную заболеваемость и смертность [158-159].-Гипертиреоз плода встречается у 1-2% матерей с БГ, обычно не проявляясь до 22-26 недель беременности [160-161]. Признаки гипертиреоза плода могут быть обнаружены на УЗИ и включают тахикардию (> 160 ударов в минуту), зоб, маловодие, задержку внутриутробного развития, преждевременную оссификацию костей и водянку плода [162]. Зоб и многоводие также являются признаками гипотиреоза плода, которые улучшаются после прекращения тиреостатической терапии [163]. Риски неконтролируемого гипертиреоза при беременности наряду с планированием беременности и контрацепцией должны обсуждаться со всеми женщинами детородного потенциала, у которых диагностирован ДТЗ. Достижение ремиссии и контроль за преждевременным зачатием должны быть приоритетными.

Согласно российским клиническим рекомендациям от 2021 года, планирование беременности при ДТЗ следует отложить пока эутиреоз не

будет достигнут и подтвержден дважды в течение 2 месяцев при стабильной терапевтической терапии [4, 134, 164, 165]. А также женщины с БГ обязательно должны быть проинформированы о:

1) высоком риске врожденных дефектов плода при приеме тиреостатиков;
2) возможности прекращения консервативной терапии в течение 6-10 недели беременности;
3) предпочтительном приеме пропилтиоурацила до и в первом триместре беременности;
4) с 16 недели беременности рекомендован прием тиамазола;
5) противопоказании терапии по схеме “блокируй и замещай”;
6) необходимости контрацепции в течении 6 месяцев после РЙТ как у женщин, так и у мужчин;
7) в случае противопоказаний или несогласия приема тиреостатиков и РЙТ, показана тиреоидэктомия;
8) после тиреоидэктомии эутиреоз должен быть подтвержден до планирования беременности.

Помимо этого пациенткам после РЙТ следует сообщать, что титр антител к рТТГ может быть завышен в течении 12 месяцев после процедуры, это может увеличить риск гипертиреоза плода [166].

Согласно российским клиническим рекомендациям и рекомендациям АТА, проведение РЙТ во время беременности противопоказано [23, 134]. Если РЙТ непреднамеренно выполняется на ранних сроках беременности, увеличится риск самопроизвольного аборта [167], врожденных дефектов плода и снижения его IQ [168]. Поэтому по данным клинических рекомендациям по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным

зобом, за 48 часов до процедуры необходимости провести контроль уровня бета-ХГЧ в крови женщины [134]. В связи с этим планирование беременности следует отложить минимум на 6 месяцев после РЙТ, что бы устранить любой риск радиационного облучения плода и обеспечить стабильный эутиреоз [23, 134, 167].

Следует помнить, что если у пациентки в анамнезе ДТЗ, то при первой оценке функции ЩЖ на ранних сроках беременности следует определить уровень антител к рТТГ [23]. Является логичным определять концентрацию антител к рТТГ также и на прегравидарном этапе.

Согласно клиническим рекомендациям АТА, пациенткам, получающим антитиреоидные препараты, после подтверждения беременности следует провести быструю клиническую и биохимическую оценку текущего состояния ЩЖ, включая уровень антител к рТТГ. При явной ремиссии рекомендуется рассмотреть вопрос об отмене тиреостатиков, учитывая их тератогенность, с контролем функции ЩЖ каждые 1-2 недели в первом триместре [23]. Более высокий риск рецидива ДТЗ имеет место, если пациенты получали терапию меньше 6 месяцев или принимали более 10 мг тиамазола или более 200 мг пропилтироурацила в день, если ТТГ остается низким, если присутствуют антитела к рТТГ, большие размеры ЩЖ [169].

Целями антитиреоидной терапии во время беременности являются контроль материнского гипертиреоза с помощью минимально возможной дозы тиреостатиков, поддержание материнского Т4 св. в верхней трети нормального диапазона [117, 170]. На протяжении всей беременности следует регулярно рассматривать снижение или прекращение терапии, поскольку гипертиреоз при БГ может уменьшаться по мере снижения уровня антител к рТТГ.

Тиреостатики проникают через плаценту, что приводит к гипотиреозу плода при высоких дозах. Их прием в первом триместре связан с

повышенным риском врожденных пороков развития плода [171-172]. Воздействие тиамазола приводит к аплазии кожи плода, атрезии хоан, омфалоцеле с частотой на 2–4% выше, чем у не подвергавшихся воздействию новорожденных [173, 174]. Воздействие пропилтироурацила связано с пороками развития мочевыводящих путей, лица и шеи [173, 175], но еще необходимы дополнительные доказательства для установления степени риска [176]. Пропилтироурацил потенциально гепатотоксичен, вызывает фульминантную печеночную недостаточность, поэтому рекомендуется к применению только в первом триместре беременности, при непереносимости тиамазола или при тиреоидном кризе. Терапия тиреостатиками редко вызывает зоб плода с компрессией трахеи и пищевода, многоводие и осложнения в родах [177], в случаях когда материнский Т4св. не поддерживался в диапазоне высоких нормальных значений. Для пациенток, принимающих тиреостатики, следует рассмотреть вопрос о переходе с тиамазола на пропилтиоурацил до зачатия или после подтверждения беременности для снижения тератогенности. После первого триместра пропилтироурацил может быть заменен на тиамазол для снижения риска гепатотоксичности у матери [23, 134, 120].

Лекарственно-резистентный ДТЗ при беременности встречается редко. Тотальную тиреоидэктомию можно рассматривать, когда сохраняется тяжелый гипертиреоз, несмотря на большие дозы тиреостатиков, или если возникают серьезные осложнения консервативной терапии. Данную операцию лучше всего проводить во втором триместре с целью уменьшения рисков самопроизвольного аборта или преждевременных родов [134].

Таким образом, женщинам с ДТЗ, планирующим беременность рекомендованы более радикальные методы лечения, такие как РЙТ и тиреоидэктомия. Учитывая, что применение РЙТ требует задержки зачатия на 6 месяцев, пациенткам позднего репродуктивного возраста тиреоидэктомия является предпочтительным видом терапии [166].

В настоящее время отсутствуют данные о влиянии ДТЗ на фертильность, частоту репродуктивных потерь, живорождения, а также врожденных пороков развития у потомства в долгосрочном периоде.

1. 8. Рак щитовидной железы и репродуктивные прогнозы

Дифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ) – это злокачественная опухоль, развивающаяся из фолликулярных клеток ЩЖ, сохраняющих присущие им признаки дифференцировки [122].

На сегодняшнее время выделяют следующие факторы развития РЩЖ: мутации генов *BRAF, APC, PTEN, DICER1, NRAS, MNG, KRAS, TERT* и др., наследственные синдромы (Каудена, Гарднера и др.), воздействие ионизирующего излучения [178].

В 2017 г. в структуре злокачественных новообразований РЩЖ составляет 2 % случаев, средний возраст пациентов 54 года. Заболеваемость РЩЖ в России в 2017 г. представляла 6 случаев на 100 тыс. населения (среди женщин - 9,16; среди мужчин - 2,25), смертность от РЩЖ – 0,38 случая на 100 тыс. населения (0,39 – среди женщин; 0,35 – среди мужчин;) [121, 122,178]. По данным Eustatia-Rutten C.F. общая 10-летняя выживаемость пациентов с РЩЖ оценивается в 85% [179].

Существует 6 гистологических типов РЩЖ [180]:

1) папиллярный;
2) фолликулярный;
3) медуллярный;
4) гюртлеклеточный;
5) низкодифференцированный;
6) анапластический.

Дифференцированный РЩЖ встречается в три раза чаще у женщин, чем у мужчин, а заболеваемость снижается после менопаузы, что говорит о кардинальной роли эстрогенов в росте и прогрессировании РЩЖ [181]. Эстрогены могут способствовать росту РЩЖ путем связывания с ядерными

рецепторами эстрогена, активации митоген-активированного протеинкиназного пути [182] или активации G–связанного белка рецептор aGPR30, который опосредует транскрипцию генов, участвующих в росте раковых клеток ЩЖ [183].

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ, согласно федеральным клиническим рекомендациям «Дифференцированный рак щитовидной железы» от 2020 года, рекомендовано исследование уровня кальцитонина в крови с целью исключения медуллярного рака щитовидной железы. [122, 180]. В качестве основного метода дифференциальной диагностики всем пациентам с подозрением на РЩЖ, рекомендуется проведение ТАБ [184]. Всем пациентам каждые 6–12 месяцев рекомендовано послеоперационное определение тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину на фоне терапии L-T4 с целью исключения рецидива заболевания [185, 186].

Рак щитовидной железы и беременность

Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Дифференцированный рак щитовидной железы» от 2020 года и рекомендациям ATA, высокодифференцированный РЩЖ зачастую является опухолью с низкими темпами развития, и его выявление при беременности не является показанием к ее прерыванию. Также сама беременность не является провоцирующим фактором, приводящим к прогрессированию данного заболевания [7, 23, 122].

Множество исследований доказывают, что отдаленный прогноз высокодифференцированного РЩЖ, диагностированного во время беременности, ничем не отличается от прогноза РЩЖ, выявленного в других ситуациях. С целью повышения выживаемости при прогрессирующем увеличении размеров опухоли или появлении измененных регионарных лимфатических узлов, рекомендовано оперативное лечение в сроке до 24-й недели. По данным авторов у беременных, оперированных во II триместре беременности, нет различий в показателях летальности и персистенции

высокодифференцированного РЩЖ. Более того, по данным некоторых исследований, даже при проведении оперативного лечения спустя год после первичной диагностики во время беременности прогноз заболевания не ухудшается. Целесообразно в послеоперационном периоде назначение заместительной терапии L-T4 в дозе около 2 мкг/кг массы тела, с целевым показателем уровня ТТГ 0,1–2,5 мЕд/л. Во время беременности контролировать концентрацию ТТГ в крови рекомендуется 1 раз в 6–8 недель [187].

Влияние РЙТ на фертильность

РЙТ после тиреоидэктомии по поводу дифференцированного РЩЖ обычно используется для абляции остатков и адъювантной терапии [188]. В 2016 году АТА выпустила клинические рекомендации, в которых указано о противопоказании к планированию беременности в течение 6-12 месяцев после РЙТ [188]. В 2017 года АТА обновила свою рекомендацию по отсрочке беременности, сократив интервал до 6 месяцев после терапии I-131 [23]. Рекомендации Комитета по терапии Европейской ассоциации ядерной медицины говорят о контрацепции в течение 6-12 месяцев после РЙТ [189].

В последнее время все большее число исследований сосредоточено на влиянии РЙТ на репродуктивную функцию и фертильность у женщин детородного возраста. По данным ряда авторов, общие побочные эффекты РЙТ включают олигоменорею, временную вторичную аменорею и/или более раннее начало менопаузы [190, 191, 192]. Ceccarelli et al. предполагают, что РЙТ может способствовать фолликулярной атрезии и индукции менопаузы [193]. Недавний метаанализ, включавший 22 исследования, показал, что РЙТ негативно влияет на менструальный цикл в первый год после лечения, но не связан со снижением долгосрочной фертильности [194].

В 2020 году проведено популяционное когортное исследование, которое включило 111.459 женщин детородного возраста (20-49 лет), перенесших тотальную тиреоидэктомию для лечения дифференцированного РЩЖ. Участницы были разделены на 2 когорты: те, кто перенес операцию самостоятельно (n = 59 483 [53,4%]) и те, кто перенес операцию с последующей РЙТ (n = 51 976 [46,6%]). По результатам исследования, частота неблагоприятных исходов беременности, включая спонтанные и индуцированные аборты, преждевременные роды, врожденные пороки развития плода, не различалась между двумя группами. Однако анализ подгрупп, в котором изучался интервал между РЙТ и зачатием, показал, что после корректировки на возраст при зачатии и кумулятивной дозы I-131 частота абортов и врожденных пороков развития плода была выше, когда зачатие происходило ранее 6 месяцев после терапии I-131. Данная ассоциация не наблюдалась в группе с интервалом от 6 до 11 месяцев. Неблагоприятные исходы беременности не были связаны с кумулятивной дозой I-131 [195].

Крупный мета-анализ, опубликованный в 2022 году и направленный на исследование взаимосвязи тиреоидэктомии и РЙТ у пациентов с дифференцированным РЩЖ с неблагоприятными исходами беременности, таких как выкидыш, преждевременные роды и врожденные пороки развития плода, показал аналогичные результаты. В исследование было включено 22 статьи. У пациенток с РЩЖ, перенесших тиреоидэктомию, частота выкидышей, преждевременных родов и врожденных аномалий составила 0,07 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,05-0,11; 17 исследований), 0,07 (95% ДИ 0,05-0,09; 14 исследований) и 0,03 (95% ДИ,0,02-0,06; 17 исследований) соответственно. Эти результаты аналогичны общепопуляционным данным. Подгрупповой анализ пациентов с РЩЖ в соответствии с проведением РЙТ показал, что риск выкидыша,

преждевременных родов или врожденных аномалий не был увеличен в группе РЙТ по сравнению с пациентами без РЙТ [196].

С целью оценки РЙТ на ОР Yaish I. et al. провели исследование, где изучали уровни АМГ до РЙТ и через 3, 6, 9 и 12 месяцев после терапии. РЙТ привела к значительному снижению концентрации АМГ через 3 месяца с 3,25 ± 2,75 до 1,9 ± 1,74 нг/мл ($p<0,0001$). Впоследствии было задокументировано только частичное восстановление. У 82% пациенток конечные значения АМГ были ниже исходных уровней, через год уровень АМГ в среднем был на 32% ниже, чем до лечения (2,36 ± 1,88 нг/мл; $p<0,005$). Причем пациентки старше 35 лет значительно чаще испытывали выраженное снижение концентрации АМГ через 3 месяца. Важно отметить, что доза I-131 не была связана со степенью снижения показателя АМГ. Авторы пришли к выводу, что единственным предиктором восстановления уровня АМГ по истечению одного года после РЙТ, была степень снижения АМГ через 3 месяца: чем ниже снижение, тем выше шансы на выздоровление [197].

Противоречивые данные получили Giusti M. et al. в 2018 г, изучив ЧНБ, самопроизвольных абортов, уровень АМГ среди 34 пациенток, которым была проведена тиреоидэктомия и РЙТ по поводу РЩЖ. Группу контроля составляли пациентки, перенесшие только тиреоидэктомию по поводу данного заболевания. Результаты – количество беременностей (группа РЙТ 62%; контрольная группа 61%) и частота выкидышей (18% и 26%) были аналогичны. Уровни АМГ были сходными в группах РЙТ (10,7 ± 1,7 пмоль/л) и контроля (17,5 ± 4,7 пмоль/л). Регулярные менструации были зарегистрированы у 41% пациенток после РЙТ и 52% в контрольной группе. Неовуляторные менструальные циклы были отмечены у 26% женщин после РЙТ и у 35% пациенток контрольной группы. Также было обнаружено, что уровни АМГ отрицательно коррелируют с возрастом женщин [198].

Исходы программ ВРТ у пациенток с раком ЩЖ в анамнезе

В современной литературе данные об исходах протоколов ВРТ среди пациенток с РЩЖ в анамнезе единичны. Недавнее крупное ретроспективное исследование, проведенное на Тайване, включавшее 13 356 бесплодных женщин и 53 424 фертильных в возрасте от 20 до 50 лет, показало, что заболеваемость РЩЖ была почти в два раза выше у бесплодных женщин, чем у фертильных женщин [199].

Huang N. et al. в 2021 году опубликовали данные своего крупного когортного исследования, в которое 76 женщин с бесплодием и тиреоидэктомией в анамнезе по поводу РЩЖ, которые прошли свой первый цикл ЭКО после операции. Всем участницам был поставлен гистологический диагноз папиллярной карциномы ЩЖ. Пациентки были поделены на две группы на основании частичной и тотальной тиреоидэктомии в анамнезе (*n*= 38 и 26 женщин соответственно); 11 из 26 женщин, перенесших тотальную тиреоидэктомию, получили РЙТ. Уровни ТТГ были значительно ниже у женщин, перенесших тотальную тиреоидэктомию, чем среди пациенток второй группы. Количество извлеченных ооцитов было значительно ниже у женщин, перенесших тотальную тиреоидэктомию. Пациентки, перенесшие частичную тиреоидэктомию, имели в 7 и 6 раз более высокие клинические показатели беременности и живорождения соответственно, чем те, кто перенес полную тиреоидэктомию (OR, 7,70 и 6,40; 95% ДИ 1,22-48,77 и 1,02–40,34; *P*=0,030 и 0,048 соответственно;). Учитывая данные российских клинических рекомендаций о показаниях к тотальной тиреоидэктомии пациенткам с РЖЩ, полученные результаты исследования не столь информативны. Однако следует отметить, что среди пациенток, перенесших РЙТ и не перенесших ее, не наблюдалось достоверной разницы в клинической беременности и живорождаемости (27,3% против 37,7% и 27,3% против 35,8%, *P*= 0,732 и 0,735 соответственно) [200].

Huang N. et al. в 2021г также опубликовали данные своего второго исследования, в котором приняли участие 64 пациенток с РЩЖ в анамнезе и 320 женщин в группе контроля без заболеваний ЩЖ. Результаты - уровень Т4св. был значительно выше (среднее значение [SD]: 1,5 [0,2] против 1,2 [0,1], p <0,001), а уровень ТТГ был значительно ниже в группе РЩЖ, чем в контрольной (медиана [межквартильный диапазон]: 0,5 [0,2–1,2] против 1,9 [1,4–2,6], p < 0,001). Не было различий в возрасте, ИМТ, продолжительности бесплодия, уровне базальных гормонов и количестве антральных фолликулов между двумя группами. Количество извлеченных при ТВП ооцитов было ниже в группе пациенток с РЩЖ, чем в контрольной (медиана [межквартильный диапазон]: 9 [6-14]) vs. 12 [8-17], p = 0,025). Процент циклов ЭКО по сравнению с циклами ИКСИ был выше в контрольной группе, чем в группе РЩЖ (56,3% против 69,7%, p = 0.036). Количество эмбрионов хорошего качества было значительно ниже в группе РЩЖ, чем в группе контроля (медиана [межквартильный диапазон]: 3 [2-5,8] против 4,5 [2-8], p = 0,046). Между двумя группами не было статистически значимых различий по ЧНБ (35,9% против 34,7%, p = 0,848), выкидыша (4,3% против 10,8%, p = 0,466), живорождения (34,4% против 30,9%, p = 0,589) или преждевременных родов (9,1%против 10,1%, p > 0.999). Вес при рождении также был одинаковым между двумя группами. Не было достоверной разницы в частоте неблагоприятных акушерских исходов, включая многоплодную беременность, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, гестационную гипертензию, между обеими группами. Таким образом, исследование показывает, что РЩЖ в анамнезе не влияет на исходы беременности и не увеличивает риск неблагоприятных акушерских исходов, но уменьшает количество извлеченных ооцитов и эмбрионов высокого качества в программах ВРТ. Однако из-за ограниченного числа пациенток с РЩЖ выводы данного исследования должны быть дополнительно подтверждены в исследовании с большим размером выборки [201].

Риски развития рака ЩЖ после проведения программ ВРТ

Предполагается, что повышенные уровни эстрогенов могут способствовать росту дифференцированного РЩЖ [202, 203]. Как известно, у женщин при проведении программ ВРТ наблюдается гиперэстрогения. В связи с этим проведено множество исследований, направленных на обнаружение взаимосвязи перенесенных программ ВРТ и развитием онкологических заболеваний, в том числе РЩЖ.

Pazaitou-Panayiotou K. et al. исследовали серии случаев пациенток с РЩЖ в анамнезе после ЭКО. Двенадцать пациенток с РЖЩ, которые ранее проходили лечение методом ЭКО, были идентифицированы в когорте пациенток с данным заболеванием. РЩЖ был диагностирован через медиану 4 лет (2 и 6 лет) от последнего цикла ЭКО, и на момент постановки диагноза метастазы в лимфатических узлах присутствовали у пяти пациенток (42%), а отдаленные метастазы наблюдались у четырех из них [204].

Целью следующего исследования было определить взаимосвязь между препаратами, используемыми при лечении бесплодия, и риском развития РЩЖ. Среди женщин, применявших кломифен цитрат с целью лечения бесплодия, был повышен риск рЩЖ по сравнению с женщинами, которые не использовали данный препарат (ОР = 1,45; 95% ДИ 1,12–1,88; *P* = 0,005) [205].

Аналогичные результаты получили C.G. Hannibal et al. Использование кломифена цитрата [ОР = 2,28; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–4,82] было связано с повышенным риском РЩЖ. Данного эффекта не было отмечено после применения гонадотропинов, препаратов ХГЧ или ГнРГ. Однако с результатами исследований можно поспорить в связи с малой выборкой и недостаточной длительностью исследования [206].

Изучив данные литературы, невозможно сделать однозначные выводы о влиянии ДТЗ, РЩЖ, РЙТ на репродуктивную систему женщин, в том числе в программах ВРТ. Таким образом, есть необходимость в дальнейшем исследовании особенностей программ ЭКО и репродуктивных исходов у пациенток данной группы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась на базе отделения репродуктологии ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (директор института – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Петрухин В.А., руководитель отделения репродуктологии – член-корр. РАН, д.м.н., профессор Краснопольская К. В.) в течении 2 лет, за период с 2019 года по 2021 год. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ №9, 13.11.2019 г., протокол № 2. В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование включено 205 женщин, проводивших лечение бесплодия методом ЭКО. Пациентки дали письменное информированное согласие на участие в нашем исследовании.

2.1. Материалы исследования

Критерии включения:

- репродуктивный возраст пациенток 18-40 лет;
- первичное или вторичное бесплодие;
- нативная программа ЭКО
- компенсация заболеваний ЩЖ, эутиреоз;
- заключение эндокринолога, при необходимости онколога о том, что проведение программ ЭКО не противопоказано (за исключением пациенток контрольной группы);
- подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелые экстрагенитальные заболевания;
- наличие противопоказаний к программам ВРТ, согласно приказу № 107н, 803 н;
- оперативные вмешательства на яичниках;
- наружный генитальный эндометриоз III-IVст.;
- миома матки больших размеров;

- аномалии внутренних половых органов;
- синдром Ашермана;
- ожирение.

Все пациентки были разделены на три группы в зависимости от наличия или отсутствия заболеваний ЩЖ, а также диагноза.

Группу I представляли 60 пациенток с заболеваниями ЩЖ аутоиммунного генеза, которые дополнительно были разделены на подгруппы I а и I б с учетом проявления гипотиреоза:

- *в подгруппу I а* вошли 30 пациенток с носительством АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ (уровень АТ-ТПО ≥35 МЕ/мл, уровень ТТГ ≤ 2,5 мЕд/л);
- *подгруппу I б* составили 30 пациенток с АИТ (диагноз которого был поставлен при выявлении триады «больших» признаков, к которым относят гормональные проявления гипотиреоза, наличие антител к ЩЖ, ультразвуковые признаки поражения ЩЖ).

В группу II были включены 85 пациенток с гипотиреозом и отсутствием аутоиммунных антител.

- *в подгруппу II а* вошли 55 пациенток с гипотиреозом в результате РЙТ либо тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, ДТЗ;
- *подгруппу II б* составили 30 пациенток с гипотиреозом иного генеза (при отсутствии аутоиммунных антител, РЙТ или оперативного вмешательства).

Группа III представляла контрольную группу, в которую были включены 60 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и отсутствием сопутствующей патологии ЩЖ.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

Дизайн исследования

I а группа (n=30) – пациентки с носительством АТ-ТПО при нормальном уроне ТТГ; I б группа (n=30) – пациентки с АИТ; II а группа (n=55) – пациентки с гипотиреозом после РЙТ и/или тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, ДТЗ; II б группа (n=30) – пациентки с гипотиреозом иного генеза

Рисунок 1 – дизайн исследования

2.2. Методы исследования

На основании цели и задач исследования была разработана программа обследования пациенток, предусматривающая диагностику степени компенсации гипотиреоза, оценку ОР и динамики уровня ТТГ на различных этапах программ ЭКО.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось исходное клиническое обследование при первичном обращении по поводу бесплодия в соответствии с положениями:

- приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»”;

- приказа Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" для пациенток с бесплодием;

- приказа Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" для пациенток с бесплодием.

Перечисленные документы МЗ РФ регламентируют объем и порядок исходного клинического обследования, включающего первичный осмотр, сбор анамнеза, гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза и молочных желез, а также заключение терапевта об отсутствии противопоказаний к беременности и ЭКО.

При сборе анамнеза изучались следующие данные: возраст, наличие профессиональных вредностей, вредные привычки; наследственный и аллергический анамнез; инфекционные, соматические заболевания, оперативные вмешательства, травмы в анамнезе; особенности менструального цикла (возраст менархе, регулярность, продолжительность, объем и длительность менструального кровотечения, болезненность); возраст сексуального дебюта; семейное положение; метод контрацепции.

Также особое внимание уделялось репродуктивному анамнезу: количество и исход родов, самопроизвольных и медицинских абортов, количество неразвивающихся, внематочных беременностей, наличие осложнений; длительность бесплодия и проводившееся ранее лечение. У пациенток, получавших в прошлом терапию той или иной тиреоидной патологии, уточняли характер заболевания и результаты его лечения. Все данные вносились в индивидуальную карту пациента.

При первичном осмотре оценивали особенности телосложения и возможное наличие признаков эндокринно-обменных расстройств. Обращали внимание на отсутствие/наличие ожирения (с оценкой индекса массы тела) и наличие гирсутизма (с его характеристикой по шкале Ферримана-Голлвея).

С целью оценки состояния молочных желез применяли визуальный осмотр и пальпацию для уточнения наличия выделений из сосков и объемных образований.

Прицельно уточняли наличие физикальных признаков, типичных для гипо- и гипертиреоза (глазных симптомов, гипо- или гипертермии, снижения или повышения сухожильных рефлексов и др.). Визуально и пальпаторно оценивали состояние ЩЖ, уделяя особое внимание ее размерам, консистенции и возможному наличию узловых образований.

При гинекологическом обследовании применяли бимануальное исследование и осмотр шейки матки в зеркалах, при котором оценивали следующие параметры: величину матки, ее консистенцию, положение, подвижность и состояние придатков. Всем пациенткам проводили кольпоскопию.

Стандартные лабораторные методы исследования включали:

- общий, биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- тестирование протромбинового времени, протромбина, АЧТВ, фибриногена, антитромбина-III, Д-димера;
- анализ крови на ВИЧ, гепатит В и С, RW;
- определение в крови антител к краснухе;
- определение группы крови и резус фактора;
- мазок на онкоцитологию;

Обязательным было проведение флюорографии и ЭКГ исследования.

Лабораторный инфекционный скрининг включал микроскопию влагалищных мазков, цервикального материала, ПЦР-урогенитальный соскоб для выявления инфекций, передаваемых половым путем. При отсутствии патологических изменений в мазках и цервикальном материале дальнейшего обследования не проводили. При наличии в исследуемом образце патологической микрофлоры и увеличении количества лейкоцитов, уточняли причины дисбиотических проявлений с последующей терапией.

Гормональные исследования проводили при первичном обращении по поводу бесплодия и на этапе подготовки к стандартной попытке ЭКО. В обязательном порядке определяли уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, общего

тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерона-сульфата, ТТГ, свободной фракции тироксина (T_4), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Определение прогестерона и эстрадиола дополнительно использовали для гормонального мониторинга десенситизации гипофиза, контроля эффективности используемых стимуляторов овуляции, расчета момента введения триггера овуляции - хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Также определение уровня данных гормонов использовали в пострансферном периоде для контроля эффективности мероприятий, связанных с поддержкой функции желтого тела.

Для диагностики беременности определяли концентрацию β-субъединицы ХГ на 14 день после ПЭ (подтверждение «биохимической» беременности) и выполняли УЗИ матки на 21-28 день после ПЭ (подтверждение «клинической» беременности).

Пациенткам групп I а, I б, II б, III также определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии. Данный метод адаптирован к клинической практике согласно международным стандартам (DEQAS, NIST) по аттестованной в соответствии и ГОСТ Р 8.563-2009 в РФ. Результаты оценивали по действующим клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика», утвержденным в 2015 году Министерством здравоохранения РФ (табл. 1) [137].

Таблица 1 – значения уровня витамина D

Нормальный уровень витамина D	≥30 и 100 нг/мл (≥75 и <250 нмоль/л)
Недостаточность	≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)
Дефицит	≥10 и <20 нг/мл (≥25 и <50 нмоль/л)
Глубокий дефицит	<10 нг/мл (<25 нмоль/л)

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли с помощью аппарата фирмы “Samsung” Medison SONOACE (Корея). Применялся трансвагинальный метод с использованием датчика EC4-9, при котором оценивалось состояние ОР (базальное число антральных фолликулов диаметром более 4-5 мм) и толщина, эхо-структура эндометрия. При подозрении на наличие патологии либо с целью дифференциальной диагностики образований яичников назначался экспертный УЗИ с применением вагинального датчика E3-12A на аппарате экспертного класса SAMSUNG WS80OA.

Всем пациенткам при ССО в программе ЭКО проводился УЗ-мониторинг роста фолликулов, оценка состояния и толщины эндометрия.

Гистероскопию выполняли для оценки состояния эндометрия и полости пациенткам с подозрением на внутриматочную патологию и патологию эндометрия (полипы, гиперплазия эндометрия, синехии полости матки)

Лапароскопию пациенткам выполняли исключительно при выявлении различной патологии (гидросальпинкс, миома, кисты яичников различной этиологии) как этап обследования и подготовки к программам ВРТ. Данные операции выполняли по общепринятым методикам с применением аппаратуры фирмы KARL STORZ (Германия).

2.3. Специализированное обследование и подготовительное лечение пациенток с заболеваниями щитовидной железы перед включением в программу ЭКО.

При первичном обращении по поводу бесплодия всех пациенток с выявленными гормональными признаками гипо- или гипертиреоза (ТТГ < 0,4 мЕд/л и > 2,5 мЕд/л), а также с анатомическими изменениями ЩЖ (наличие узловых образований, увеличение в размерах) направляли на консультацию к эндокринологу с целью окончательной нозологической диагностики имеющейся тиреоидной патологии и ее лечения.

При специализированном эндокринологическом обследовании таких пациенток использовали:

- УЗИ ЩЖ – всем пациенткам;
- определение антител к рТТГ – пациенткам с пониженным уровнем ТТГ;
- ТАБ – пациенткам с узловыми образованиями размером более 1 см в диаметре для уточнения их природы и исключения РЩЖ (при подозрении на злокачественный характер обнаруживаемого узла по данным УЗИ, ТАБ назначали и при его меньших размерах);
- сцинтиграфию ЩЖ с изотопом техниция Tc^{99m} - пациенткам с гиперфункцией ЩЖ (для уточнения патогенетических вариантов гипертиреоза, выявления эктопированной ткани ЩЖ), а также оперированных по поводу РЩЖ (для оценки объема остатка ЩЖ и выявления метастазов высокодифференцированного РЩЖ).

Лечение выявленной тиреоидной патологии предусматривало:

- *гипотиреоз*: подбор адекватной дозировки заместительной гормональной терапии L-T_4;
- *гипертиреоз*: подавление гиперфункции ЩЖ с индукцией гипотиреоза и его последующей компенсацией препаратами L-T_4;
- *узловой эутиреоидный зоб*: хирургическое лечение по показаниям (при индукции гипотиреоидного состояния – назначение заместительной терапии L-T_4);
- *рак ЩЖ*: тиреоидэктомия, по показаниям РЙТ, с последующей компенсацией гипотиреоза препаратами L-T_4.

Последующее включение в программу ЭКО после проведенного лечения тиреоидной патологии допускалось при соблюдении следующих условий:

- уровень ТТГ у пациенток не должен превышать 2,5 мЕд/л;
- женщины, оперированные по поводу РЩЗ, включались в программу ЭКО только с согласия наблюдающего их онколога;

- женщинам, получавшим лечение I-131 (по поводу ДТЗ или РЩЖ) разрешалось проведение ЭКО не ранее, чем через 6 месяцев после завершения РЙТ.

Всем пациентам проводилась оценка времени после оперативного лечения ЩЖ, длительность компенсации.

Пациенткам с ДТЗ позднего репродуктивного возраста и/или с признаками редукции ОР мы рекомендовали отдавать приоритет оперативному лечению, которое обеспечивает более быструю подготовку к выполнению ЭКО в сравнении с тиреостатической терапией или терапией I-131. Тем не менее, окончательный выбор метода лечения ДТЗ всегда оставался за эндокринологом.

2.4. Ведение пациенток в циклах ЭКО.

2.4.1. Программа стандартного ЭКО.

Этапы стандартной программы ЭКО:

- ССО;
- трансвагинальная пункция фолликулов;
- оплодотворение (методом ЭКО или ИКСИ);
- культивирование эмбрионов в течении 5-6 суток;
- перенос эмбрионов;
- поддержка посттрансферного периода.

Стимуляцию суперовуляции в циклах ЭКО проводили:

- в длинном протоколе с агонистом ГнРГ (аГнРГ), который назначался с 19-21 дня предшествующего лечебному менструального цикла;
- в протоколе с применением антагонистов ГнРГ (антГнРГ), назначаемыми в лечебном цикле после достижения доминантным фолликулом диаметра 13-14 мм.

Подбор стартовой дозы препаратов рекомбинантного ФСГ и человеческого менопаузального гормона осуществляли на основе рекомендаций, с учетом наличия у пациентки рисков гиперэргической реакции яичников.

Начиная с 5-7 дня стимулированного цикла проводили УЗ-мониторинг оценки роста фолликулов, далее каждые 2-3 дня. По показаниям доза гонадотропинов корректировалась. При достижении доминантным фолликулом диаметра 17-20 мм вводили триггер овуляции – ХГЧ в дозировке 3000-10000 МЕ и через 35-36 часов выполняли ТПВ всех фолликулов диаметром более 15 мм.

Пункцию фолликулов проводили в асептических условиях операционной с помощью УЗ-контроля трансвагинальным доступом под внутривенным наркозом. Осуществляли забор фолликулов при помощи аспирационной иглы (17GOocyteRecoverySet 330mm). Фолликулярную жидкость, собранную в пробирках, передавали эмбриологам для выполнения следующего этапа программы ЭКО.

Оплодотворение осуществляли путем рутинной инсеминации или ИКСИ согласно стандартной методике. Оплодотворение проводили через 38-40 часов после введения триггера овуляции.

Культивирование эмбрионов в течение 5-6 суток после ТВП выполняли в эмбриологической лаборатории. Оценку морфологии эмбрионов проводили на следующих стадиях развития:

1) стадия зиготы (1-е сутки после оплодотворения);

2) стадия бластоцисты (5-й день после оплодотворения).

На 5-е сутки эмбриологи оценивали наличие бластоцист, пригодных для переноса в полость матки или/ и криоконсервации.

Перенос эмбрионов. Всем пациенткам ПЭ выполняли на 5-е сутки после ТВП в рамках стандартной программы ЭКО. Проводился перенос исключительно одного эмбриона в полость матки. ПЭ проводился после обработки в условиях малой операционной под УЗ-контролем с помощью одноразового катетера (COOK).

Поддержку посттрансферного периода проводили препаратами прогестерона, трансвагинально в дозе от 400мг/сутки и/или внутримышечно в дозировке от 25 мг/мл. На 14-15-й ДПП оценивали уровень β-ХГЧ в

венозной крови. При подтверждении биохимической беременности гормональную поддержку продолжали до подтверждения беременности по данным УЗИ (на 21-28-й ДПП), а при визуализации плодного яйца в полости матки– продолжали до 12-13 недели беременности под гормональным и УЗИ контролем.

Эффективность ЭКО оценивали по показателю частоту наступления беременности на перенос свежих эмбрионов (ЧНБ на ПЭ). Всем пациенткам, включенным в исследование, проводился перенос 1 эмбриона в полость матки. При определении ЧНБ на ПЭ учитывали только клинически подтвержденную беременность, диагностированную с помощью УЗИ на 21-28-й ДПП. Показатель частоты ранних репродуктивных потерь (в I триместре) рассчитывали от числа зарегистрированных клинических беременностей.

2.4.2. Специализированное обследование в программах ЭКО

Пациенткам дополнительно проводилась оценка динамики уровня ТТГ:

- в день инъекции триггера овуляции (препарата ХГЧ)
- в день ТВП
- в день ПЭ
- на 5-й ДПП
- на 14-й ДПП
- в 7-8 недель беременности
- в 12 недель беременности

При выявлении первичного гипотиреоза либо декомпенсации функции ЩЖ, проводилась своевременное назначение/корректировка терапии препаратами L-T4. Отмена ПЭ в полость матки и их криоконсервация проводилась при отсутствии положительной динамики уровня ТТГ на фоне проводимой терапии.

2.5. Методы статистического анализа

Сведения о пациентках, включая паспортную часть, жалобы, информацию о течении основного заболевания и сопутствующей патологии, данные лабораторных и ультразвуковых методов исследования были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel.

При этом изучали не только количественные, но и качественные параметры. Количественные параметры (результаты измерений) были представлены числовым значением. Качественные показатели (заключения, диагнозы и др.) были закодированы условными символами.

Использовались методы описательной статистики. В основу математической обработки материала были положены только непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Фишера, Хи-квадрат), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп, и не предполагают нормального распределения параметров. Различия между сравниваемыми группами по анализируемым признакам расценивали как достоверные при уровне значимости $p<0,05$ во всех случаях.

Все количественные характеристики изученных показателей были обработаны указанными методами статистического анализа на персональном компьютере с использованием программ Statistica10.0 (StatSoft) и MicrosoftExel v. 11.8 (Microsoftcorporation).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 205 пациенток, разделенных на три группы в зависимости от наличия или отсутствия следующих заболеваний ЩЖ:

Группа I – пациентки с заболеваниями ЩЖ аутоиммунного генеза:

- *подгруппа I а* с носительством АТ-ТПО и нормальным уровнем ТТГ– 30 пациенток;
- *подгруппа I б* с АИТ – 30 пациенток;

Группа II – пациентки с гипотиреозом:

- *подгруппа II а* с гипотиреозом после РЙТ либо тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, ДТЗ – 55 пациенток;
- *подгруппа II б* с гипотиреозом иного генеза – 30 пациенток.

Группа III (контрольная группа) – 60 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и отсутствием сопутствующей тиреоидной патологии.

Мы провели тщательный клинико-анамнестический анализ, а также анализ данных лабораторных исследований всех пациенток, включенных в исследование.

При анализе **групп I а, I б, II б, III** была проведена оценка следующих параметров: ведущий фактор бесплодия, средний возраст пациенток, уровень АМГ, количество антральных фолликулов, вид протокола ЭКО (с антГнРГ либо с аГнРГ), ответ яичников на ССО, частота оплодотворения и выхода бластоцист, ЧНБ и частота ранних репродуктивных потерь. Также мы рассчитали процент пациенток с повышением уровня ТТГ в протоколах ЭКО и после переноса эмбрионов, причем вычислив на каком именно этапе чаще повышается данный гормон, с целью своевременного назначения или корректировки заместительной гормональной терапии. Пациенткам перечисленных групп провели исследование уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии.

Дополнительно в контрольной группе III (60 пациенток в программах ЭКО без сопутствующей тиреоидной патологии) мы проанализировали ответ яичников на ССО в зависимости от повышения уровня ТТГ.

Среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе (**группа II а)** проведен проспективный и ретроспективный анализ таких параметров как: проведение РЙТ, возраст пациенток, время с момента окончания терапии до вступления в протокол ЭКО, время наблюдения после окончания программ ЭКО, уровень АМГ, количество ооцитов, полученных при ТПВ яичников, ЧНБ на ПЭ, частота отмен переноса эмбрионов, частота ранних репродуктивных потерь.

На первом этапе среди пациенток, вступающих в протоколы ЭКО, исследована распространенность заболеваний ЩЖ. При анализе структуры заболеваний ЩЖ - у 250 пациенток из 1000 была диагностирована та или иная тиреоидная патология. При этом АИТ встречался у 49 пациенток (19,6%), что наглядно демонстрирует достаточно большую распространенность данного заболевания.

При оценке факторов, приводящих к бесплодию, у женщин в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЩЖ, было выявлено, что ведущее место в структуре **причин бесплодия** среди пациенток групп I а, I б, II б, III занимал трубно-перитонеальный фактор. Однако, достоверных различий по искомому показателю выявлено не было. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – распределение пациенток групп I а, I б, II б по фактору бесплодия

Фактор бесплодия	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная группа** *(III группа)*	*p критерий Хи-квадрат*
Трубно-перитонеальный фактор	43%	39%	46%	46%	0.43
Эндокринный фактор бесплодия (СПЯ)	16,7 %	15%	21%	21%	0.53
Неясного генеза	13,3 %	30%	10,4%	10,4%	0.16
Мужской фактор	27 %	16%	22,6%	22,6%	0.28

Нами не было выявлено статистически значимой разницы по среднему в**озрасту** пациенток в группах I а, I б, II б, III. При этом во всех группах превалировало количество пациенток оптимального репродуктивного возраста до 35 лет и составляло от 60 до 66,7% (табл. 3).

Таблица 3 – распределение по возрасту и средний возраст пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*		**АИТ** *(I б группа)*		**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*		**Контрольная** *(III) группа*		*p*
Возраст распределения	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥35 лет	
	63,3%	36,7%	60%	40%	61,8%	38,2%	66,7%	33,3%	0,74
Средний возраст	34,82±4,0		34,71±3,41		33,23±4,0		32,54±3,73		0,1274

Также в группах не было достоверных различий по классификации бесплодия – первичное или вторичное. Подробные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – распределение первичного и вторичного бесплодия у пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемые параметры	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III группа)*	*p*
Бесплодие I	50,0%	45,5%	65,4%	47,1%	0.347
Бесплодие II	50,0%	54,5%	34,6%	52,9%	0.347

При оценке **количества проводимых попыток ЭКО** среди пациенток с АИТ достоверно чаще отмечались повторные программы ЭКО по сравнению с пациентками остальных групп (p=0.032) (табл. 5). У 15 пациенток с носительством АТ-ТПО и эутиреозе проводилась первая попытка ЭКО, у 20 пациенток гипотиреозом иного генеза и в контрольной группе среди 46 пациенток. Тогда как только у 7 пациенток с АИТ была первая попытка ЭКО, а у 23 пациенток повторные попытки ЭКО (табл. 5). Таким образом, АИТ является фактором, ухудшающим репродуктивные прогнозы пациенток, приводя к необходимости проведения повторных программ ЭКО.

Таблица 5 – количество попыток ЭКО у пациенток групп I а, I б, II б, III

Количество попыток ЭКО	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III) группа*	*p*
Номер попытки	1,7±0,8	**2,2±0,4***	1,5±0,7	1,3±0,6	0,03247
1 попытка	15 (50 %)	**7 (23,3 %)***	20 (66,7 %)	46 (76,7 %)	<0,001
2 попытки	8 (26,7 %)	**16 (53,3 %)***	4 (13,3 %)	8 (13,3 %)	<0,001
3 попытки	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	5 (16,7 %)	4 (6,7 %)	0,1582
4 попытки	(0 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %)	2 (3,3 %)	0,4941

Примечание: * p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, гипотиреоз, контроль

Как видно из таблицы 6 статистический анализ **вида протокола ЭКО** не выявил значимых различий в группах, p>0,05. Данные параметры были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. Так, в группе пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе в 50% случаев использовался протокол с антГнРГ и в 50% протокол с аГнРГ; среди пациенток с АИТ 39,4% протоколов было с антГнРГ и 60,6% с аГнРГ; у пациенток с гипотиреозом иного генеза проводился протокол с антГнРГ в 61,5% случаев, с аГнРГ в 38,5%; в контрольной группе было 54,9% протоколов с антГнРГ и 45,1% протоколов с аГнРГ (табл. 6). Полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие сопутствующих заболеваний ЩЖ у пациенток в программах ЭКО не являются показанием для выбора определенного вида протокола.

Таблица 6 – виды протоколов ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III

Вид протокола ЭКО	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III) группа*	*p*
Протокол с антГнРГ	50,0%	39,4%	61,5%	54,9%	0,47
Протокол с аГнРГ	50,0%	60,6%	38,5%	45,1%	0,43

Бедный ответ яичников на ССО в программах ЭКО преобладал в группе пациенток с АИТ и встречался в 42% случаев (p=0,03). Тогда как не было достоверной разницы по оптимальному и гиперэргическому ответу яичников на ССО у пациенток исследуемых групп (табл. 7). Данный факт указывает на то, что АИТ снижает эффективность программ ВРТ, приводя к бедному ответу яичников на ССО.

Таблица 7 – ответ яичников на ССО в программах ЭКО у пациенток групп I а, I б, II б, III

Ответ яичников на ССО	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III) группа*	p
Бедный (≤4 ооцитов)	23,3 %	**42 %***	25,7 %	19,4 %	0,03
Оптимальный (5-17)	65,7 %	50 %	58 %	68 %	0,07
Гиперэргический (≥17 ооцитов)	11,7 %	8 %	16,3 %	12,6 %	0,18

Примечание: * p<0,05, бедный (≤4 ооцитов) ответ яичников на ССО наблюдался достоверно чаще в группе пациенток с АИТ

На следующем этапе каждой, включенной в исследование, пациентке проводилась **оценка овариального резерва путем** исследования уровня АМГ и количества антральных фолликулов. С целью исключения возрастного фактора, снижающего уровень АМГ, пациентки групп I а, I б, II б, III были разделены по возрасту: до 35 лет и ≥ 35 лет. Анализ уровня АМГ в зависимости от возраста пациенток продемонстрировал, что среди женщин с АИТ как в молодом так и в позднем репродуктивном возрасте имело место достоверное (p<0,001) снижение его уровня (табл. 8).

Аналогичная картина наблюдалась при изучении количества антральных фолликулов в яичниках – у пациенток с АИТ достоверно чаще отмечалась редукция ОР (для подгруппы <35 p=0,007; для подгруппы ≥35 p=0,02) (табл. 8).

Таблица 8 – уровень АМГ и среднее количество антральных фолликулов у пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*		**АИТ** *(I б группа)*		**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*		**Контрольная** *(III) группа*		*p*
	<35 лет	≥ 35 лет	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥ 35 лет	< 35 лет	≥ 35 лет	
Уровень АМГ	3,5 (1,6-,7,0)	1,6 (1,2-3,7)	**1,8** (1,2-3,6) *****	**1,4** (1,0-2,0) *****	2,7 (1,7-4,8)	2,2 (1,3-3,9)	2,4 (1,3-3,8)	3,5 (1,7-6,8)	Для подгруппы <35 p<0,001 Для подгруппы ≥35 p<0,001
Среднее количество антральных фолликулов	15,9±2,1	12,2±1,8	**12,0** ±1,6 *****	**8,1**± 0,7*****	16,8±2,4	13,1±2,3	18,2±1,7	12±	Для подгруппы <35 p=0,007 Для подгруппы ≥35 p=0,02

Примечание: * при сравнении подгрупп <35 лет АМГ существенно ниже в АИТ по сравнению с группами I а, II б и с контрольной p<0,001, p=0,003, p=0,023 соответственно

при сравнении подгрупп ≥35 лет АМГ существенно ниже в АИТ по сравнению с группами I а, II б и с контрольной p=0,037, p<0,001 p<0,00 1соответственно

В ходе работы нами были проанализированы следующие показатели раннего эмбриогенеза: частота оплодотворения и процент выхода бластоцист. Средняя **частота оплодотворения** ооцитов у пациенток варьировалась от 66,7% до 77,8% дней и статистически не отличалась между группами (p=0,622) (табл. 9).

При изучении **частоты выхода бластоцист** было установлено (табл. 9, рис. 2), что у пациенток с АИТ, по сравнению с пациентками с другой тиреоидной патологией и контрольной группой, имело место достоверное снижение процента выхода бластоцист, т. е. снижение количества эмбрионов хорошего качества на 5 сутки культивирования, и составляло 20% (p=0,0216).

Рисунок 2 – выход бластоцист в программах ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III, в процентах

Также среди пациенток данной группы отмечалось статистически значимое повышение **частоты отмен переносов эмбрионов** - 50% (p<0,001) (табл. 9, рис. 3). Следует отметить, что у пациенток I а и II б групп причиной отмены переноса эмбрионов в полость матки являлась стойкая декомпенсация функции ЩЖ - отсутствие эффекта от корректировки и назначения заместительной гормональной терапии. В группе пациенток с АИТ (II б) у 9 женщин (60%) причина отмены переноса эмбрионов была

аналогичной, а у 6 пациенток (40%) - низкое морфологическое качество эмбрионов.

Рисунок 3 – частота отмен переноса эмбрионов в программах ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III, в процентах

Результаты сравнительного анализа эффективности программ ЭКО по показателю частоты **наступления беременности** из расчета на перенос эмбрионов продемонстрировали, что у пациенток с АИТ ЧНБ на ПЭ составила 20%, что достоверно ниже, чем среди пациенток с другими заболеваниями ЩЖ и в контрольной группе (p=0,001) (табл. 9, рис. 4). Только у 1 пациентки с АИТ произошел неполный самопроизвольный аборт в 7-8 недель гестации. Среди пациенток групп I а, II б, III ранние репродуктивные потери не встречались (p=0,793). Благоприятное течение 1 триместра беременности среди пациенток в нашем исследовании, возможно связано со своевременной диагностикой и лечением первых проявлений гипотиреоза и его декомпенсации. Подробные данные по перечисленным параметрам приведены в таблице 9.

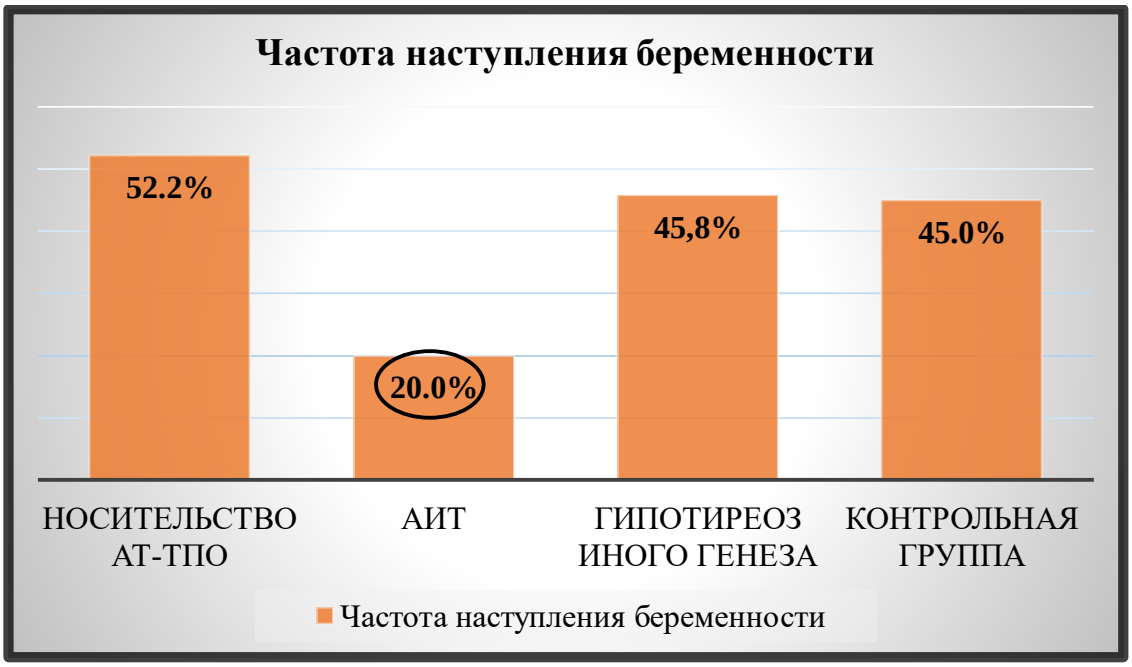

Рисунок 4 – частота наступления беременности в программах ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III, в процентах

Таблица 9 – частота оплодотворения и выхода бластоцист, частота отмен переноса эмбрионов, частота наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в программах ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемые параметры	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III) группа*	p
% оплодотворения	66,7% (50%-87,5%)	77,8 %(66,6%-94%)	75% (62%-100%)	75% (50%-85,7%)	0,622
% выхода бластоцист	46% (16,7%-63%)	**20% (10%-50%)***	44,4% (25%-66,8%)*	35% (16,7%-54%)	0,0216
Частота отмен переноса	7/30 (23,3 %)	**15/30 (50 %)***	6/30 (20 %)	(0 %)	<0,001
Частота наступления беременности	12/23 (52,2 %)	**3/15 (20%)***	11/24 (45,8 %)	27/60 (45 %)	0,001
Частота ранних репродуктивных потерь	-	1/3 (33,3 %)	-	-	0,793

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, гипотиреоз, контроль

В ходе работы нами была исследована динамика уровня ТТГ среди пациенток групп I а, I б, II б, III на следующий этапах программ ЭКО:

1. в день инъекции триггера овуляции (препарата ХГЧ);
2. в день ТВП фолликулов;
3. в день ПЭ в полость матки;
4. на 5-й ДПП;
5. на 14-й ДПП;
6. в 7-8 недель беременности;
7. в 12 недель беременности;

При повышении уровня ТТГ более 2,5 мЕД/л проводилось назначение либо корректировка заместительной гормональной терапии. При отсутствии положительной динамики значений ТТГ, перенос эмбрионов в полость матки отменялся, проводилась их криоконсервация.

Как видно из таблицы 10 и рисунку 5 у всех пациенток с тем или иным заболеванием ЩЖ отмечалось статистическое значимое повышение доли пациенток с уровнем ТТГ выше референсных значений, по сравнению с контрольной группой (p=0,0368), причем независимо от этапа протокола ЭКО и во время беременности. Уровень ТТГ был выше референсных значений у 21 пациентки с носительством АТ-ТПО, у 22 пациенток с АИТ и у 20 пациенток с гипотиреозом иного генеза.

Таблица 10 – количество пациенток (в %), у которых повышался уровень ТТГ в протоколе ЭКО и после ПЭ, независимо от этапа протокола, в группах I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III) группа*	p
% пациенток с повышением уровня ТТГ в протоколе ЭКО	21 (70 %)	22 (73,3 %)	20 (66,7 %)	**28 (46,7 %)***	0,0368

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, АИТ, Гипотиреоз

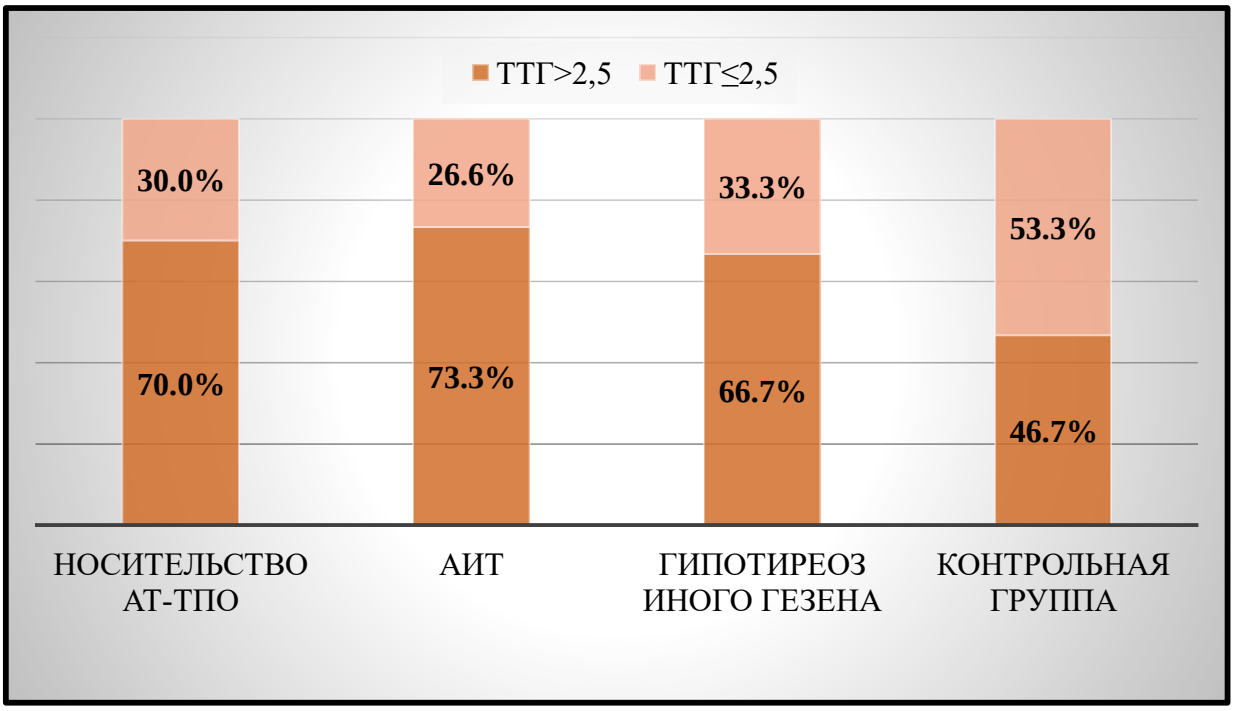

Рисунок 5 – количество пациенток (в %), у которых повышался уровень ТТГ в протоколе ЭКО и после переноса эмбрионов, независимо от этапа протокола, в группах I а, I б, II б, III

Интересный факт – среди пациенток с носительством АТ-ТПО и гипотиреозом иного генеза уровень ТТГ преимущественно повышался в день ТВП (70% и 66,7% случаев соответственно); тогда как в группе АИТ в день переноса эмбрионов (73,3% случаев).

Также следует отметить факт, что у пациенток с гипотиреозом иного генеза при своевременной корректировке заместительной гормональной терапии, отмечается быстрая компенсация гипотиреоза (на 14 ДПП и во время беременности у 100% пациенток уровень ТТГ в пределах референсных значений). Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО и АИТ компенсация гипотиреоза достигается лишь к 12 неделям гестации. Подробные данные анализа динамики уровня ТТГ приведены ниже (табл. 11 и рис. 6).

Таблица 11 - доля пациенток с повышением уровня ТТГ >2.5 на различных этапах протокола ЭКО среди пациенток с АИТ, носительством АТ-ТПО и гипотиреозом иного генеза

ТТГ >2.5	**АИТ**	**Носительство АТ-ТПО**	**Гипотиреоз иного генеза**
триггер	13 (43,3 %)	11 (36,7 %)	14 (46,7 %)
ТВП	16 (53,3 %)	**21 (70 %)**	**20 (66,7 %)**
1 ПЭ	**22 (73,3 %)**	18 (60 %)	13 (43,3 %)
5 ПЭ	16 (53,3 %)	15 (50 %)	10 (33,3 %)
14 ПЭ	15 (50 %)	10 (33,3 %)	0,0%
7-8 нед	12 (40 %)	8 (26,7 %)	0,0%
12 нед p	0,00% P триггер-1ПЭ =**0,0163** P ТВП-1ПЭ =0,106 P 1ПЭ-5ПЭ =0,106 P 1ПЭ-14ПЭ =0,061 P 1ПЭ-7-8 нед =**0,0076** P 1ПЭ-12 нед <**0,001**	0,00% P триггер-ТВП =**0,008** P ТВП -1ПЭ =0,418 P ТВП -5ПЭ=0,112 P ТВП -14ПЭ =**0,003** P ТВП -7-8 нед <**0,001** P ТВП -12 нед <**0,001**	0,0% P ТВП -1ПЭ =0,0673 P ТВП -1ПЭ =0,067 P ТВП -5ПЭ =0,093 P ТВП -14ПЭ <**0,001** P ТВП -7-8 нед <**0,001** P ТВП -12 нед <**0,001**

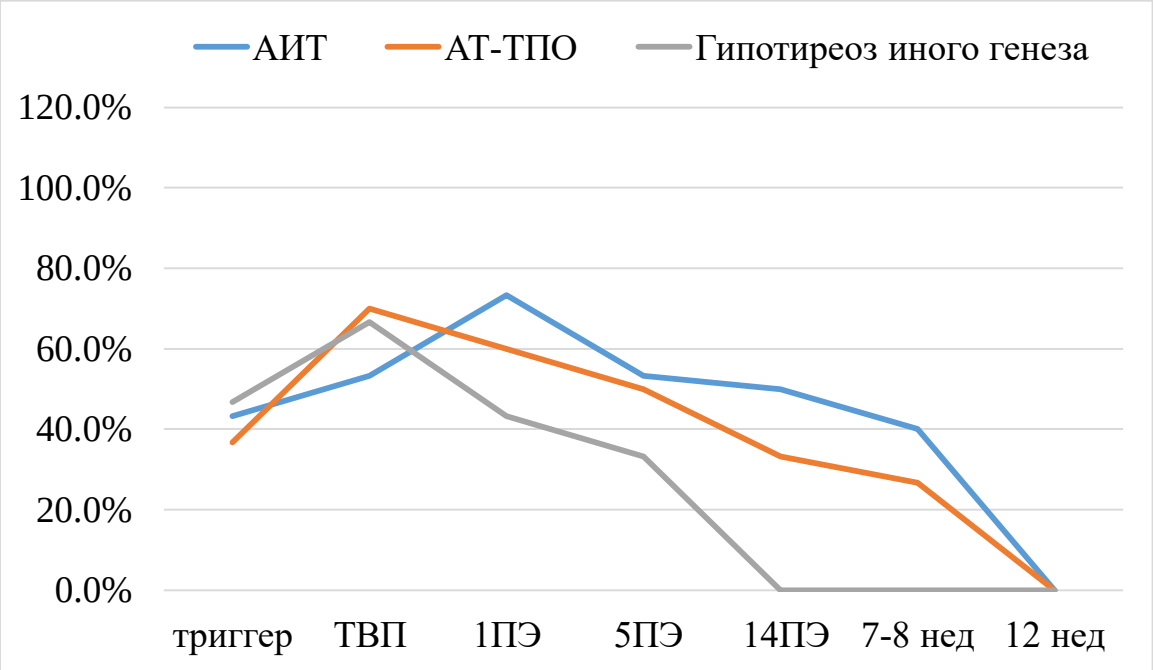

Рисунок 6 - Изменение доли пациенток, у которых ТТГ >2.5 в зависимости от этапа программы ЭКО и после переноса эмбрионов, в процентах %

Также следует отметить, что среди пациенток с повышением уровня ТТГ в контрольной группе преобладал оптимальный и гиперэргический ответ яичников на ССО (в 50% и 35,7% случаев соответственно), что статистически значимо (p=0,002) (табл. 12).

Таблица 12 – распределение пациенток контрольной группы с повышением уровня ТТГ в протоколе ЭКО и после ПЭ в зависимости от ответа яичников на ССО.

Ответ яичников на ССО	**Бедный (≤4 ооцитов)**	**Оптимальный (5-17)**	**Гиперэргический (≥17 ооцитов)**	p
Пациентки контрольной группы с повышением уровня ТТГ	4/28 (14,3 %)	**14/28 (50,0 %)***	**10/28 (35,7 %)***	<0,002

Примечание: * p<0,05 статистически значимое преобладание ответа по сравнению с другими ответами

При исследовании уровня витамина D обнаружено, что среди пациенток с АИТ (I б группа) и с гипотиреозом иного генеза (II б группа) отмечалась достоверно более высокая распространенность нарушений в обмене холекальциферола по сравнению с пациентками с компенсированной функцией ЩЖ (I а и III группы) – 86,7% и 83,3% против 60% и 66,7% соответственно, p = 0,0422 (табл. 13).

Таблица 13 – распространенность нарушений в обмене холекальциферола среди пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** ***(I а группа)***	**АИТ** ***(I б группа)***	**Гипотиреоз** ***(II б группа)***	**Контрольная*(III) группа***	***p***
Пациентки с нарушениями в обмене витамина D	18/30 (60%)	**26/30 (86,7%)***	**25/30 (83,3%)***	40/60 (66,7%)	0,0422

Примечание: * p<0,05 статистически значимые показатели

Причем при изучении степени выраженности гиповитаминоза D, обнаружено, что у пациенток с АИТ и гипотиреозом иного генеза преобладал дефицит витамина D (в 65% и 68% случаев соответственно). Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе и при отсутствии заболеваний ЩЖ преимущественно встречалась недостаточность витамина D (в 70% и 65% случаев соответственно) (рис. 7). Это указывает на более глубокую степень нарушений обмена витамина D у пациенток с гипотиреозом.

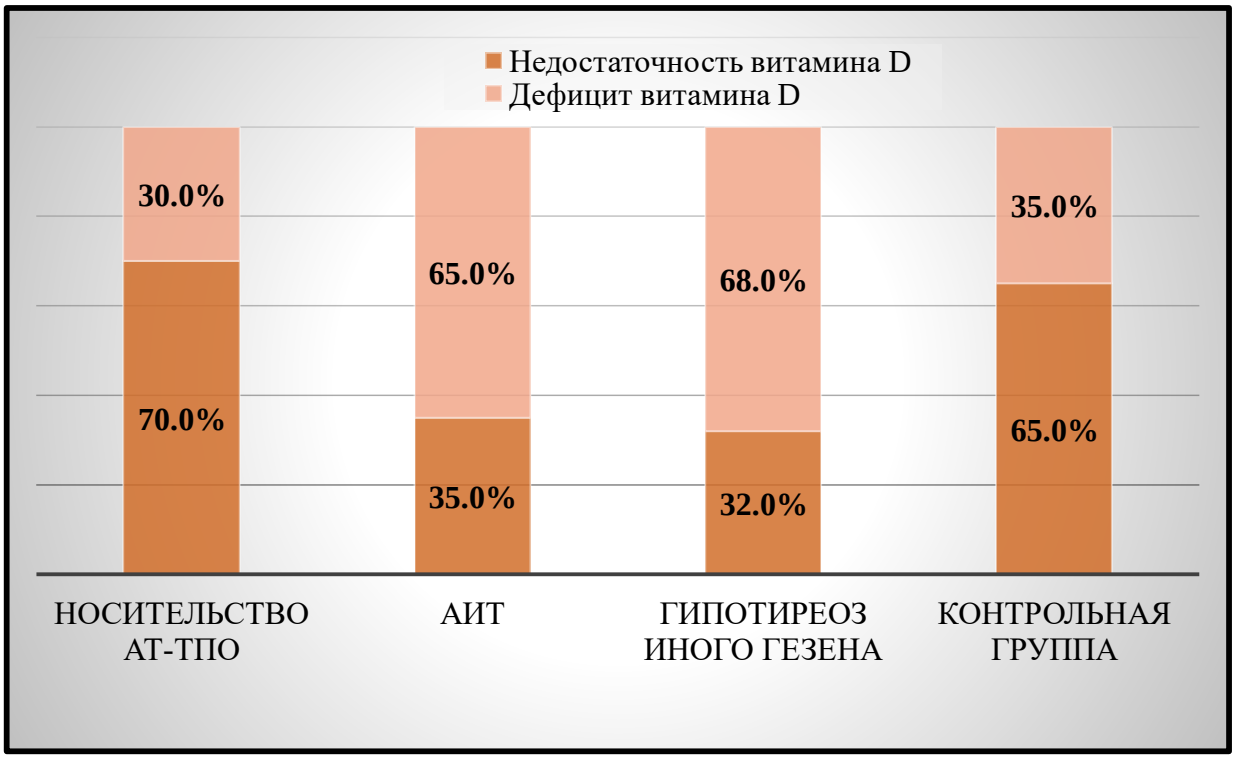

Рисунок 7 – распределение пациенток по степени выраженности гиповитаминоза D у пациенток I а, I б, II б, III групп.

Группу II а представляли 43 пациенток (78,2%) с гипотиреозом, обусловленным ДТЗ, и 12 пациенток (21,8%) с РЖЩ в анамнезе.

У 7 пациенток с ДТЗ была проведена РЙТ (16,3%), 36 пациенток (83,7%) прошли неэффективную терапию тиреостатиками и последующую тиреодиэктомию в связи с рецидивом тиреотоксикоза. Всем пациенткам с РЩЖ проведена тиреоидэктомия, у 10 из них дополнительно проведена РЙТ (83,3%) в связи с выявленными метастазами в регионарные лимфатические

узлы. Как видно из рисунка 8 имелись статистически значимые различия по частоте РЙТ среди пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ (p<0,034).

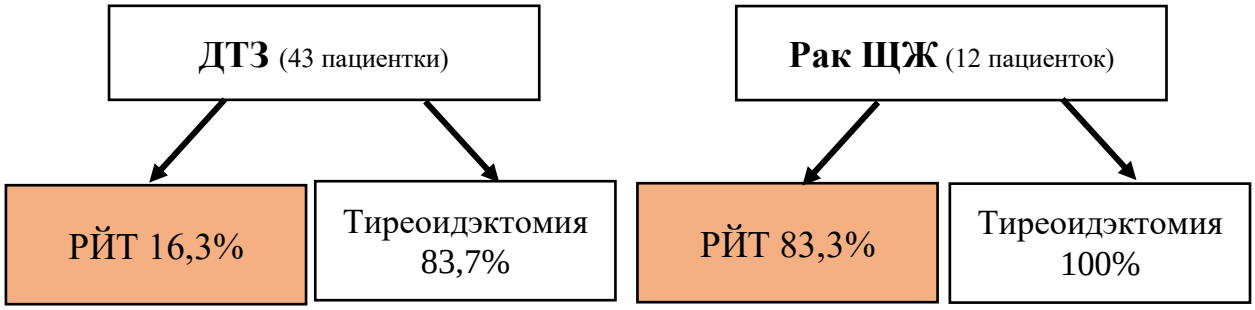

Рисунок 8 – Распределение пациенток группы II а по диагнозу и виду терапии

Средний возраст пациенток с ДТЗ составлял 38,8±3,1 лет, с РЩЖ 34,6±4,8 лет (табл. 14).

Временной промежуток между завершением лечения патологии ЩЖ и вступлением в программу ЭКО у пациенток с РЩЖ составлял от 3,5 до 10,5 лет (медиана 6,5 лет), причем у лиц после РЙТ - от 3,5 лет. У женщин с ДТЗ аналогичный временной промежуток варьировал от 2 до 5 лет (медиана - 3 года), у пациенток после РЙТ - от 2 лет. Таким образом, пациентки с ДТЗ были преимущественно позднего репродуктивного возраста, по сравнению с пациентками с РЩЖ в анамнезе (p=0,028), и соответственно это требовало скорейшего вступления в протокол (p<0,001) (табл. 14).

Гистологически у всех пациенток был подтвержден папиллярный РЩЖ.

Наблюдение после выполненных программ ЭКО проводилось от 1 года до 9 лет как у пациенток с ДТЗ, так и с РЩЖ (медианна 3,8 и 4,6 лет соответственно) (табл. 14).

Таблица 14 – средний возраст пациенток, время до вступления в протокол и наблюдения после протокола ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ

Исследуемые параметры	**ДТЗ**	**Рак ЩЖ**	***p***
Возраст пациенток	**38,8±3,1***	34,6±4,8	0,028
Время до вступления в протокол	**3 (2-5) ***	6,5 (3,5-10,5)	<0,001
Наблюдение после протокола	3,8±1,7	4,6±2,2	0,861

Примечание: * p<0,05 статистически значимые различия

Уровень ТТГ был в целевом диапазоне до вступления в программу ЭКО и после её завершения. При наступлении беременности дозировка заместительной гормональной терапии корригировалась эндокринологом. Среди больных, оперированных в прошлом по поводу РЩЖ, не было зарегистрировано ни одного случая отдаленных метастазов в течение всего периода наблюдения, составлявшего от 1 до 9 лет после выполненной программы ВРТ и включавшего гестационный период у женщин с индуцированной беременностью.

Как видно из таблицы 15 статистический анализ показателя **АМГ** и **количества ооцитов, полученных при ТВП** в программах ЭКО, выявил значимые различия в группах. Так, среди пациенток с ДТЗ отмечалось достоверное снижение уровня АМГ, в сравнении с показателем АМГ пациенток с РЩЖ (средний показатель 1.0 и 3.0 соответственно) (p=0,06). Аналогично у пациенток с ДТЗ чаще встречался бедный ответ яичников на ССО (в среднем 5 ооцитов), тогда как у пациенток с РЩЖ был оптимальный ответ (от 10 до 15 ооцитов) (p<0,001). Данные факты свидетельствуют о том, что репродуктивный потенциал у пациенток с ДТЗ значительно ниже.

Таблица 15 – показатель АМГ и количество ооцитов, полученных при ТВП в программах ЭКО, у пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ

Исследуемые параметры	**ДТЗ**	**Рак ЩЖ**	***p***
АМГ	**1,0 (0,7-2,0) ***	3 (2,5-7,5)	0,006
Количество ооцитов, полученных при ТВП	**5 (2-8) ***	11,5 (10-15,5)	<0,001

Примечание: * p<0,05 статистически значимые различия

В ходе работы нами были проанализирована эффективность программ ЭКО у пациенток данной группы по следующим показателям: ЧНБ на ПЭ, частота отмен переносов эмбрионов, частота ранних репродуктивных потерь (прерывание беременности до 12 недель гестации). Результаты имели статистически значимые различия по показателям ЧНБ на ПЭ – в группе с ДТЗ ниже (p< 0,042); частота отмен ПЭ в группе с ДТЗ выше (p< 0,0397).

ЧНБ на ПЭ составляла 26,3% у пациенток с ДТЗ и 66,7% у женщин с РЩЖ (рис. 9).

Частота отмен переноса эмбрионов среди пациенток с ДТЗ была 55,8%, а с РЩЖ 25% (рис. 10). Перенос эмбрионов не производился из-за остановки развития или получения эмбрионов низкого морфологического качества.

Течение беременности – неразвивающаяся беременность была подтверждена только у 1 пациентки с ДТЗ и 1 пациентки с РЩЖ (p=0,347). Подробные данные приведены ниже (табл. 16).

Рисунок 9 – Частота наступления беременности на перенос эмбрионов в программах ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ

Рисунок 10 – Частота отмен переноса эмбрионов в программах ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ

Таблица 16 – эффективность программ ЭКО по показателям: ЧНБ на ПЭ, частота отмен переноса эмбрионов, частота репродуктивных потерь у пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ

Исследуемые параметры	**ДТЗ**	**Рак ЩЖ**	***P***
ЧНБ на ПЭ	5/19 (26,3%)	**6/9 (66,7%)***	0,042
Частота отмен переноса	**24/43 (55,8%)***	3/12 (25,0%)	0,0397
Частота ранних репродуктивных потерь	1/5 (20%)	1/6 (16,7%)	0,347

Примечание: * p<0,05 статистически значимые различия

Все дети, рожденные у пациенток в нашем исследовании, обладали нормальными росто-весовыми показателями, не имели врожденных пороков развития, соматической патологии, проявлений неонатального гипотиреоза.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Исходы программ ЭКО у пациенток с АИТ, носительством АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ и гипотиреозом иного генеза

Результаты проведенного исследования подтверждают достаточно высокую распространенность заболеваний ЩЖ среди пациенток с бесплодием, вступающих в протоколы ЭКО (у 25% пациенток). Причем при изучении структуры тиреоидной патологии, АИТ встречается в 19,6% случаев, что показывает актуальность нашего исследования.

В зависимости от наличия того или иного заболевания ЩЖ нами были выделены следующие группы пациенток – 30 пациенток с носительством АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ, 30 с АИТ, 30 с гипотиреозом не аутоиммунного генеза, 55 пациенток с гипотиреозом после РЙТ либо тиреоидэктмии по поводу ДТЗ и РЖЩ; и 60 пациенток без тиреоидной патологии (контрольная группа).

Анализ анамнестических данных показал, что факторы бесплодия у пациенток с тиреоидной патологией соотносятся с факторами бесплодия контрольной группы. Причем у пациенток всех групп преобладал трубно-перитонеальный фактор (в 39-46 % случаев).

По типу бесплодия, первичное или вторичное, нами не выявлено достоверных различий между группами. Хотя в исследовании Huang N. et al. [19] говорилось о наличии преимущественно первичного бесплодия у пациенток с АИТ. Несмотря на это, при оценке количества проводимых попыток ЭКО у пациенток с АИТ достоверно чаще отмечались повторные программы ЭКО по сравнению с пациентками остальных групп (2,2±0,4 попытка), что говорит об ухудшении репродуктивных прогнозов у женщин с АИТ, приводящих к необходимости неоднократных циклов ВРТ.

Возрастная структура групп исследования статистически не различалась, что позволило исключить влияние возрастного фактора на результаты работы.

Анализ состояния ОР (по уровню АМГ и количеству антральных фолликулов) показал, что среди пациенток однородных возрастных подгрупп при АИТ имелась тенденция к снижению его показателей (среди пациенток <35 лет средний показатель АМГ 1,8, количество антральных фолликулов 12; у женщин ≥35 лет АМГ - 1,4, количество антральных фолликулов - 8), о чем также говорят Chen C. W. et al. в своем исследовании [77]. Хотя Wang H. et al. [28] обнаружил противоположные данные, где при исследовании показателей ОР значительно более высокие уровни АМГ наблюдались в группе с положительными антителами к ЩЖ, чем в контрольной группе. Однако в исследовании не учитывалось функциональное состояние ЩЖ, так как в исследование были включены и пациентки с уровнем ТТГ до 4,78 мЕД/л.

Полученные нами данные подтверждают теорию о том, что zona pellucida и ткани ЩЖ у некоторых пациенток могут содержать сходный состав антигенов, что при высоком титре антитиреоидных антител является предпосылкой для перекрестных цитотоксических аутоиммунных реакций, так как они повреждают и гликопротеиновые структуры мембраны ооцитов, приводя к снижению ОР [12, 69]. Также наши данные согласуются с теорией о том, что АТ-ТПО и АТ-ТГ присутствуют не только в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости, что также отрицательно влияет на процессы фолликулогенеза [76].

Всем пациенткам, включенным в наше исследование, проводилось лечение бесплодия с использованием программ ЭКО, подразумевающего проведение контролируемой ССО. При этом применялись как протоколы с аГнРГ, так и с антГнРГ, процентное соотношение которых не имело статистически значимых различий между группами, что является нормальной практикой согласно данным ряда исследований [28, 207].

При анализе ответа яичников на ССО в программах ЭКО нами было выявлено, что бедный ответ яичников (≤ 4 ооцитов) преобладал в группе пациенток с АИТ в 42% случаев, тогда как не было достоверных различий по

оптимальному и гиперэргическому ответу яичников на ССО. Аналогичные данные продемонстрировал Wang H. et al. [28]. Из этого следует, что АИТ снижает эффективность программ ЭКО, приводя к бедному ответу яичников на ССО.

Наши наблюдения показали, что средняя частота оплодотворения ооцитов у пациенток всех групп сохранялась на достаточно высоком уровне и статистически не отличалась между группами, что подтверждается в работах ряда авторов [76, 84, 87-90]. Хотя присутствует противоположное мнение о более высоком риске снижения частоты оплодотворения у женщин с антитиреоидными антителами [73, 85].

Оценка частоты выхода бластоцист показала, что у пациенток с АИТ данный показатель составлял всего лишь 20%, тогда как при носительстве АТ-ТПО 46%, при гипотиреозе иного генеза 44,4%, в контрольной группе 35%. Столь значимое снижение процента выхода бластоцист у пациенток с АИТ может быть обусловлено сходным антигенным составом zona pellucida и ткани ЩЖ, приводящий к перекрестным цитотоксическим аутоиммунным реакциям при АИТ [12, 69, 70]. Негативное влияние антигенного состава также было продемонстрировано в работах ряда авторов [12, 70, 79].

Впервые в нашей работе исследовалась динамика уровня ТТГ в зависимости от этапов протокола ЭКО – в день инъекции триггера овуляции, в день ТВП, ПЭ, на 5 и 14 ДПП, в 7-8 и 12-13 недель беременности.

Достижение целевых значений ТТГ у пациенток, панирующих проведение ВРТ, является одной из приоритетных задач на прегравидарном этапе. Проведены неоднократные исследования, целью которых являлось определение референсных значений ТТГ перед вступлением в протоколы ЭКО, однако полученные данные противоречивы. Даже данные клинических рекомендаций АТА [23] и федеральных клинических рекомендаций «Гипотиреоз» (2021 год) [108] разнятся. По рекомендациям American Societyf or Reproductive Medicine (2015 г.) уровень ТТГ у данной когорты пациенток не должен превышать 2,5 мЕд/л [36]. К аналогичным результатам пришли

Myneni R. et al. и рекомендовали при повышении уровня ТТГ >2,5 начать прием препаратов L-T4 [37]. Хотя в когортном исследовании среди пациенток с субклиническим гипотиреозом, проходящих первый цикл ЭКО, ученые пришли к следующим результатам: у женщин, получавших препараты L-T4 с базальным уровнем ТТГ между 0,2-2,5 мЕд/л, аналогичная ЧНБ, выкидыша и живорождения по сравнению с женщинами с базальным уровнем ТТГ между 2,5-4,2 мЕд/л. Однако данные исследования были статистически не значимыми [38]. В связи с вышеперечисленным мы считали за состояние эутиреоза у пациенток при уровне ТТГ 0,4-2,5 мЕд/л и только при таких условиях они могли вступать в протоколы ВРТ.

Изменение функции ЩЖ во время ССО широко исследовалось, и многие авторы сообщили о тенденции к повышению уровня ТТГ [41, 55-56]. В 2021 г проведен крупный мета-анализ, в котором исследовали уровень ТТГ до проведения протокола ЭКО и через 2-3 недели после ПЭ среди пациенток с исходным уровнем ТТГ менее 2,5мЕд/л, без заболеваний ЩЖ и получавшие терапию L-T4 по поводу гипотиреоза. Результаты продемонстрировали значительное повышение уровня ТТГ в сыворотке крови у всех пациенток, причем особенно выражено это было при наступлении беременности [42].

Причиной данных изменений функции ЩЖ может являться гиперэстрогения, наблюдаемая во время ССО в рамках программы ЭКО, приводящая к гипотиреозу путем повышения образования тироксинсвязывающего глобулина в печени и связывания свободных фракций тиреоидных гормонов [23].

Данное предположение было полностью подтверждено собственными наблюдениями, согласно которым у всех пациенток с тем или иным заболеванием ЩЖ отмечалось повышение доли пациенток с повышением уровня ТТГ выше референсных значений (среди 66,7-73,3% пациенток), по сравнению с контрольной группой (у 46,7% пациенток), причем независимо от этапа протокола ЭКО, а также во время беременности. При уровне ТТГ >

2,5мЕД/л назначалась либо проводилась корректировка заместительной гормональной терапии препаратами L-T4. При отсутствии положительной динамики показателя ТТГ до дня предполагаемого переноса эмбрионов, проводилась криоконсервация эмбрионов с целью отсроченного переноса после компенсации функции ЩЖ.

Среди пациенток с носительством АТ-ТПО и гипотиреозом иного генеза уровень ТТГ преимущественно повышался в день ТВП (в 70% и 66,7% случаев соответственно), тогда как в группе АИТ в день ПЭ (у 73,3% пациенток).

Заслуживает внимания, что у пациенток с гипотиреозом иного генеза при своевременной корректировке заместительной гормональной терапии препаратами L-T4 отмечалась быстрая компенсация гипотиреоза - на 14 ДПП и во время беременности у 100% пациенток уровень ТТГ был в пределах референсных значений. Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО и АИТ компенсация гипотиреоза достигалась лишь к 12 неделям гестации.

Таким образом, можно обоснованно утверждать, что при уровне ТТГ до вступления в протоколы ЭКО >2,5 мЕд/л имеется очень высокий риск превышения порога в 2,5 мЕд/л на различных этапах протоколов ЭКО. Следовательно, мы подчеркиваем необходимость вступления в протоколы ВРТ пациенток при достижении уровня ТТГ менее 2,5 мЕд/л и рассмотрения функции ЩЖ как динамического элемента у пациентов, в программах ЭКО.

При анализе уровней ТТГ у пациенток без заболеваний ЩЖ мы обнаружили, что у 46,7% исследуемых повышались его показатели. Также следует отметить факт, что среди пациенток с повышением уровня ТТГ в контрольной группе преобладал оптимальный и гиперэргический ответ яичников на ССО (в 50% и 35,7% случаев соответственно). По данным трех исследований у 1 из 4 женщин с эутиреозом (уровне ТТГ мене 2,5 мЕД/л) до вступления в протоколы ЭКО отмечалось повышение уровня пороговых значений ТТГ во время или после ССО [208-210]. Эти наблюдения указывают на то, что даже у пациенток без сопутствующей тиреоидной

патологии необходимо проводить контроль уровня ТТГ в протоколе ЭКО, особенно при оптимальном ответе яичников на ССО с целью своевременного назначения заместительной гормональной терапии L-T4 для повышения эффективности данных программ.

При анализе частоты отмен ПЭ в программах ЭКО нами обнаружено, что у пациенток с носительством АТ-ТПО, гипотиреозом не аутоиммунного генеза, контрольной группы достоверно ниже частота отмен переноса эмбрионов (23,3 %, 20 % и 0 % соответственно) по сравнению с группой АИТ (у 50% пациенток). Причем у пациенток I а и II б причиной отмены ПЭ являлась декомпенсация функции ЩЖ – повышение уровня ТТГ более 2,5 мЕд/л и отсутствие его положительной динамики на фоне корректировки терапии. Тогда как у пациенток с АИТ данная причина в 60% случаев, а в остальных - низкое морфлогическое качество эмбрионов.

С целью исследования эффективности программ ЭКО у пациенток с заболеваниями ЩЖ мы провели оценку ЧНБ на ПЭ и частоты ранних репродуктивных потерь беременности.

У пациенток с АИТ ЧНБ на ПЭ более чем в два раза ниже, чем у пациенток с другой тиреодной патологией и без нее, и составляла 20%. Аналогичные данные были получены в 2018 г Medenica et al. [84], где ЧНБ среди женщин с АИТ составляла 21,01%. Zhong et al. также считают, что АИТ неблагоприятно влияет на частоту имплантации и наступления клинической беременности [85].

Противоречивые данные представил Venables A. et al., Poppe et al. и Busnelli A. et al. [87]. По данным их мета-анализов отсутствует разница в ЧНБ у пациенток носительниц АТ-ТПО в протоколах ВРТ по отношению к пациенткам без АТ-ТПО. Однако в исследованиях не учитывались показатели функции ЩЖ. Так, по нашим данным, среди пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе ЧНБ также сохранялась на высоком уровне, сопоставимым с контрольной группой. Это объясняется тем, что при гипотиреозе происходит разбалансировка в процессах циклического

превращения эндометрия и происходят сдвиги на молекулярном уровне, приводящие к снижению эндометриальной рецептивности, нарушению процессов пролиферации эндометрия, его фазовая трансформация и имплантация эмбриона, что может являться причиной бесплодия и ранних репродуктивных потерь [82, 83]. Помимо этого, экспрессия ТПО и ТГ в эндометрии влияет на местную выработку тироксина. Тем самым эндометрий становится уязвимым к действию антитиреоидных антител [102].

Одним из важных факторов, влияющих на исходы беременностей, являются репродуктивные потери. Молекулярный механизм, лежащий в основе ассоциации между неблагоприятными исходами беременности и субклиническим гипотиреозом и/или АИТ, полностью не изучен. Существует несколько гипотез, основанных на текущих исследованиях, которые могут объяснить эту проблему. Во-первых, циркулирующие антитела являются маркерами аутоиммунной генерализованной дисфункции и оказывают непосредственно эмбриотоксическое действие на трофобласт, препятствуя его полноценной инвазии и нормальному развития плода [103]. Во-вторых, присутствие антитиреоидных антител провоцирует развитие гипотиреоза, который проводит к прерыванию беременности на ранних сроках вследствие неадекватного ответа железы в виде гипотиреоза на повышение уровня эстрогенов. Учитывая влияние овариальной стимуляции на ЩЖ, пораженную аутоиммунным процессом, предполагается, что данное воздействие еще больше усиливается в рамках ВРТ [87].

Однако мета-анализы Venables A. et al. в 2020 г. и Poppe et al. в 2018 г. не обнаружили разницы в частоте прерывания беременности на ранних сроках и частоте живорождения у пациенток в программах ВРТ в зависимости от наличия антитиреоидных антител [20, 86]. Результаты нашего исследования показали, что частота прерывания беременности была сопоставима в группах, только у 1 пациентки с АИТ наблюдалось прерывание беременности на малых сроках.

В связи с пятикратным исследованием уровня ТТГ у пациенток за время протокола ЭКО нами проводились своевременное начало и корректировка заместительной гормональной терапии препаратами L-T4, а также отмена переноса эмбрионов и их криоконсервация при стойкой декомпенсации гипотиреоза, что, по нашему мнению, привело к отсутствию статистически значимых различий по показателю частоты ранних репродуктивных потерь у женщин с АИТ в сравнении с пациентками остальных групп.

Суммируя представленный материал, можно заключить, что полученные нами результаты указывают на важную роль АИТ в неблагоприятных исходах программ ВРТ, тогда как среди пациенток с носительством АТ-ТПО и эутиреозом, гипотиреозом иного генезав стадии компенсации исходы не отличались от среднестатистических данных женщин без заболеваний ЩЖ. Иная ситуация складывалась у пациенток с АИТ, наличие которого даже при условии его успешной гормональной компенсации ассоциировалось с достоверной редукцией ОР, снижением частоты выхода бластоцист и ЧНБ на ПЭ. По нашему мнению, низкая эффективность программ ЭКО у пациенток с АИТ связана не только с наличием антитиреоидных антитиел, но и с длительно текущим и порой не компенсированным гипотиреозом.

Приходится признать, что существующая в наши дни подготовительная терапия пациенток с заболеваниями ЩЖ сводится лишь к достижению эутиреоза, при этом купирование сопровождающих АИТ вероятных генерализованных аутоиммунных процессов, не практикуется по причине отсутствия каких-либо средств и методов, позволяющих решать такую задачу. Из этого следует, что пациентки с бесплодием и сопутствующим АИТ являются наиболее проблемной группой среди инфертильных женщин с тиреоидной патологией с точки зрения перспектив восстановления у них репродуктивной функции.

4.2. Взаимосвязь гиповитаминоза D и гипотиреоза

Во всем мире большое внимание уделяется витамину D в связи с тем, что он участвует в регуляции репродуктивной функции женщины, путем взаимодействия с рецепторами, расположенными в гипофизе, эндометрии, эпителиальных клетках фаллопиевых труб, децидуальной оболочке плаценты, яичниках [129], а также вследствие достаточной распространенности его нарушений обмена [124, 125].

Наше исследование показало, что в неселективном контингенте пациенток программ ЭКО (контрольная группа) распространенность гиповитаминоза D составляет 66,7% и является вполне сопоставимой с общепопуляционными данными.

Следует отметить, что среди инфертильных пациенток с патологией ЩЖ, проявляемой в виде гипотиреоза (пациентки I б и II б группы), отмечалось достоверное увеличение (более чем на 20%) доли больных с гиповитаминозом D, в сравнении с инфертильными женщинами с эутиреозом. Причем при анализе степени выраженности гиповитаминоза D, выявлено, что среди пациенток с АИТ и гипотиреозом иного генеза преобладал дефицит витамина D (в 65% и 68% случаев соответственно). Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе и при отсутствии заболеваний ЩЖ чаще наблюдалась недостаточность витамина D (в 30% и 35% случаев соответственно). Это указывает на более глубокую степень нарушений обмена витамина D у пациенток с гипотиреозом.

Полученные результаты подтверждают данные специалистов, аналогично указывающих на возрастание частоты нарушений обмена витамина D среди больных с тиреоидной патологией, проявляемой в виде гипотиреоза, ассоциированного во многих случаях с АИТ [132, 133].

Несмотря на нерешенность вопроса о том, что возникает первым (заболевание ЩЖ или гиповитаминоз D у пациенток с наличием того и другого), их взаимосвязь в нашем исследовании была вполне наглядно продемонстрирована. Из этого следует, что на практике среди женщин с

тиреоидной патологией следует уделять самое пристальное внимание диагностике нарушений обмена D, поскольку сохраняющаяся недостаточность витамина D потенциально способна усугублять аутоиммунные процессы в ЩЖ, причем даже при условии гормональной компенсации гипотиреоза.

На основании вышеперечисленного нами был разработан алгоритм обследования и ведения пациенток на прегравидарном этапе и в протоколах ЭКО с заболеваниями ЩЖ - носительство АТ-ТПО при эутиреозе, АИТ, гипотиреоз иного генеза, а также пациенток без сопутствующей тиреоидной патологии (рис. 11).

Рисунок 11 - алгоритм обследования и ведения пациенток на прегравидарном этапе и в протоколах ЭКО с заболеваниями ЩЖ - носительство АТ-ТПО при эутиреозе, АИТ, гипотиреоз иного генеза, и пациенток без сопутствующей тиреоидной патологии

4.3. Исходы программ ЭКО у пациенток с гипотиреозом вследствие РЙТ и/или тиреоидэктомии по поводу ДТЗ и рака ЩЖ

К патологии ЩЖ также относятся РЩЖ и ДТЗ. В соответствии с задачами исследования на следующем этапе была проведена сравнительная характеристика особенностей и исходов программ ЭКО среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе (55 пациенток II а подгруппы).

Среди пациенток с ДТЗ 16,3% лечились путем РЙТ, а 83,7% прошли терапию тиреостатиками и последующую тиреодиэктомию в связи с рецидивом тиреотоксикоза. Тогда как всем пациенткам с РЩЖ проведена тиреоидэктомия, а у 83,3% дополнительно проведена РЙТ. Таким образом, в группе с РЩЖ достоверно чаще проводилась РЙТ в сравнении с пациентками с ДТЗ.

Средний возраст пациенток с ДТЗ был достоверно выше и составлял 38,8±3,1 лет, тогда как у женщин с РЩЖ 34,6±4,8 лет.

Временной промежуток между завершением лечения патологии ЩЖ и вступлением в программу ЭКО у пациенток с РЩЖ в среднем составлял 6,5 лет, тогда как у женщин с ДТЗ данный промежуток варьировал от 2 до 5 лет (медиана - 3 года).

Гистологически у всех пациенток был подтвержден папиллярный РЩЖ. Такие же данные получены в исследовании Huang N. et al. [200].

Наблюдение после выполненных программ ЭКО у пациенток II а группы проводилось от 1 года до 9 лет.

При исследовании ОР по уровню АМГ, среди пациенток с ДТЗ отмечалось достоверное снижение уровня АМГ, в сравнении с пациентками с РЩЖ (средний показатель 1.0 и 3.0 соответственно). Аналогично среди пациенток с ДТЗ среднее количество ооцитов, получаемых при ТВП в программах ЭКО, было значительно ниже, чем у пациенток с РЖЩ (средний показатель 5 и 11,5 ооцитов соответственно). Данные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток с ДТЗ репродуктивный потенциал

значительно ниже, причем это не связано с РЙТ, так как у пациенток группы РЖЩ преимущественно чаще проводилась РЙТ.

В настоящее время все большее число исследований сосредоточено на влиянии РЙТ на репродуктивную систему женщин. Однако данные литературы о влиянии РЙТ на ОР противоречивые. По мнению ряда авторов негативное воздействие РЙТ включает олигоменорею, временную вторичную аменорею и/или более раннее начало менопаузы [190, 191, 192], фолликулярную атрезию [193]. Хотя недавний мета-анализ, доказал, что РЙТ негативно влияет на менструальный цикл лишь в первый год после лечения [194]. Giusti M. et al. обнаружили, что уровни АМГ не отличались в группе пациенток с РЩЖ после тиреоидэктомии и РЙТ от группы пациенток без РЙТ [198].

С целью оценки эффективности программ ЭКО у пациенток данной группы нами были проанализированы следующие показатели: ЧНБ на ПЭ, частота отмен переносов эмбрионов, частота ранних репродуктивных потерь. ЧНБ на ПЭ была достоверно ниже у пациенток с ДТЗ (26,3% против 66,7%), а частота отмен переносов эмбрионов в данной группе была статистически выше (55,8% против 25%). При анализе течения беременности не были получены статистически значимые различия среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе. Таким образом, данные выводы еще раз подтверждают наше предположение о снижении репродуктивного потенциала у пациенток с ДТЗ, даже в программах ВРТ.

Проведено ряд исследований, изучавших репродуктивных исходы у пациенток с РЩЖ. Giusti M. et al. не обнаружили разницу в частоте самопроизвольных беременностей и абортов среди пациенток с РЩЖ и РЙТ в отличии от пациенток без РЙТ в анамнезе [198]. Аналогичные результаты авторы получили и среди пациенток с РЩЖ в программах ЭКО [200, 201]. Между группами пациенток с РЙТ и без нее не было достоверных различий по ЧНБ, ранних репродуктивных потерь, живорождения и преждевременных родов.

Катамнестические данные детей, рожденных в исходе программ ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ, показали, что они не имели врожденных пороков развития, соматической патологии и проявлений неонатального гипотиреоза.

Уровень ТТГ у пациенток был в норме до вступления в программу ЭКО и во время беременности, что говорит о стойкой компенсации гипотиреоза у пациенток после аблятивной терапии ДТЗ и РЩЖ. Также следует отметить, что среди пациенток с РЩЖ в анамнезе не было зарегистрировано ни одного случая отдаленных метастазов в течение всего периода наблюдения, составлявшего от 1 до 9 лет после выполненной программы ВРТ и включавшего гестационный период у женщин с индуцированной беременностью. Соответственно пятилетняя выживаемость составила 100%. Данные факты говорят об отсутствии влияния ВРТ на развитие и прогрессирование онкологического заболевания, такого как РЩЖ.

Проанализировав наши результаты, мы пришли к выводам, что РЙТ не влияет на фертильность, не вызывая редукцию ОР и снижение эффективности программ ЭКО. Низкий репродуктивный потенциал и неблагоприятные исходы программ ЭКО у пациенток с ДТЗ связаны не с РЙТ, а вызвано влиянием длительно текущего рецидивирующего тиреотоксикоза, частыми колебаниями уровня ТТГ, длительным неэффективным лечением тиреостатиками. Таким образом, у пациенток данной группы при наличии репродуктивных планов, рекомендовано проведение радикального лечения – операции либо РЙТ.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с АИТ по сравнению с пациентками с другой патологией ЩЖ (носительством АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреозе иного генеза) достоверно чаще отмечается **редукция овариального резерва** и **снижение показателей фолликуло- и эмбриогенеза** (выше частота бедного ответа яичников на ССО (42%), снижается частота выхода бластоцист (20%), увеличивается частота отмен переноса эмбрионов (50%)).
2. У пациенток с АИТ **частота наступления беременности на перенос эмбриона** достоверно ниже (20%) по сравнению с пациентками с носительством АТ-ТПО (52,2%) и гипотиреозом иного генеза (45,8%). Своевременная коррекция гипотиреоза у пациенток на всех этапах протоколов ЭКО заместительной гормональной терапией препаратами L-T4, позволяет достичь показателя **частоты ранних репродуктивных потерь** на среднестатистическом уровне.
3. У пациенток с патологией ЩЖ и наличием медикаментозного эутиреоза в программах ЭКО наблюдается **повышение уровня ТТГ в 3-х реперных точках** (в день ТВП, в день ПЭ, на 5-й ДПП). В частности у пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе в 70% случаев, с АИТ - в 73% и у 66,7 % пациенток с гипотиреозом иного генеза.
4. У пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и **без сопутствующих заболеваний ЩЖ** в 46,7% случаев отмечается повышение уровня ТТГ в день инъекции триггера овуляции, причем преимущественно при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на ССО.
5. У пациенток с гипотиреозом **распространенность гиповитаминоза D** составляет в среднем 85% в зависимости от заболевания, что значительно выше, чем у пациенток без тиреоидной патологии (66,7%).

При этом у пациенток с гипотиреозом превалировал дефицит витамина D по сравнению с недостаточностью.

6. У пациенток с **раком ЩЖ и ДТЗ** в анамнезе использование программ ВРТ не приводит к декомпенсации гипотиреоза. Наличие рака ЖЩ в анамнезе пациенток, а также проведение РЙТ не оказывает отрицательного влияния на состояние овариального резерва и эффективность программ ЭКО (количество ооцитов, полученных при ТВП, ЧНБ на ПЭ, частоту отмен переносов эмбрионов). Тогда как длительное использование тиреостатиков у пациенток с ДТЗ снижает эффективность реализации репродуктивной функции по перечисленным показателям.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании выполненной работы нами созданы практические рекомендации по прегравидарной подготовке и обследованию пациенток с заболеваниями ЩЖ и при их отсутствии в программах ЭКО.

1. У пациенток с заболеваниями ЩЖ в программах ЭКО необходимо динамическое исследование уровня ТТГ в трех реперных точках:

- в день трансвагинальной пункции фолликулов,
- в день переноса эмбрионов
- на 5-е сутки после переноса эмбрионов

С целью своевременного назначения либо коррекции дозировки получаемой терапии. При отсутствии положительной динамики уровня ТТГ, рекомендована криоконсервация эмбрионов и отсроченный перенос после достижения референсных значений (менее 2,5 мЕд/л).

2. Пациенткам без заболеваний ЩЖ с трубно-перитонеальным фактором бесплодия при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на ССО в программах ЭКО, целесообразно проведение контроля уровня ТТГ в день инъекции триггера овуляции с целью своевременной терапии гипотиреоза.

3. Всем пациенткам, вступающим в протоколы ЭКО, целесообразно определение уровня витамина D. А пациенткам с гипотиреозом исследование витамина D на прегравидарном этапе должно носить обязательный характер с целью своевременной коррекции гиповитаминоза.

4. У пациенток с ДТЗ, планирующих проведение ЭКО, предпочтительно использование РЙТ или оперативного лечения с целью повышения результативности ВРТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТА – Американская ассоциация щитовидной железы

ЕТА – Европейская ассоциация щитовидной железы

L-Т4 – левотироксин

I-131– радиоактивный йод

Т3 св. – свободная фракция трийодтиронина

Т4 св. – свободная фракция тироксина

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

аГнРГ – агонисты гонадотропин-релизинг-гормона

антГнРГ – антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

БГ – болезнь Грейвса

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ДПП – день после переноса эмбриона

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ИКСИ – интрацитаплазматическое введение сперматозоида

ОР – овариальный резерв

ПЭ – перенос эмбриона

РЙТ – радиойодтерапия

рТТГ - рецепторы тиреотропного гормона

РЩЖ – рак щитовидной железы

ССО – стимуляция суперовуляции

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТВП – трансвагинальная пункция

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЧНБ на ПЭ – частота наступления беременности на перенос эмбриона

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuharić, M. Thyroid autoimmunity and infertility / M. Kuharić, D. Rozić, I. Karner. – Text : direct // SEEMED J. – 2017. – 1(2). – P. 1-10. https://doi.org/10.26332/seemedj.v1i2.48.

2. ESHRE ART Fact Sheet 2018. [(accessed on 20 January 2019)]. – Text : electronic. URL : https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources.

3. Boogaard, E. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land et al. – Text : direct // Hum Reprod Update. – 2016. – 22: 4. – P. 532–533.

4. Krassas, G. E. Thyroid Function and Human Reproductive Health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinoer. – Text : direct // Endocrine Reviews. – 2010. – 31: 5. – P. 702–755.

5. Lata, K. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with reccurent miscarriage: A case-control study / K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar et al. – Text : direct // Endocrine Connections. – 2013. – 2: 2. – P. 118–124.

6. Cappola, A. R. Thyroid function test abnormalities during pregnancy / A. R. Cappola, B. M. Casey. – Text : direct // JAMA. – 2019. – 322: 7. – P. 617–619.

7. Eaton, J. L. Thyroid Disease and Reproduction / J. L. Eaton. – Text : direct // A Clinical Guide to Diagnosis and Management. Springer. 2019. 194 p.

8. Siriwardhane, T. Human Reproductive Health in Relation to Thyroid Alterations / T. Siriwardhane, K. Krishna, Q. Song et al. – Text : direct // Health. – 2019. – 11: 8. – P. 1095–1133.

9. Vissenberg, R. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction / R. Vissenberg, V. D. Manders, S. Mastenbroek, E. Fliers, G. B. Afink, C. Ris-Stalpers, et al. – Text : direct // Hum Reprod Update. – 2015. – 21(3). – P. 378–387. doi: 10.1093/humupd/dmv004. - DOI - PubMed.

10. Строев, Ю. И. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность : руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов; под ред. И. Шенфельда, П. Л. Мерони. – СПб. : ЭЛБИ, 2017. – С. 298–323. – Текст : непосредственный.

11. Ghazeeri, G. S. Autoimmune factors in reproductive failure / G. S Ghazeeri, W. H. Kutteh. – Text : direct // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2001. – 13(3). – P. 287–291. doi: 10.1097/00001703-200106000-00007. - DOI - PubMed.

12. Monteleone, P. Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle? / P. Monteleone, P. Faviana, P. J. Artini. – Text : direct // Gynecol Endocrinol. – 2017. – 33: 7. – P. 574–576.

13. Karacan, M. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women / M. Karacan, F. Alwaeely, Z. Cebi et al. – Text : direct //. Reprod BioMed Online. – 2013. – 27: 4. – P. 376–380.

14. Wang, X. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility / X. Wang, X Ding, X. Xiao et al. – Text : direct // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2018. – 16: 4. – P. 3077–3081.

15. Pradhan, M. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: It’s effect on pregnancy / M. Pradhan, B. Anand, N. Singh, M. Mehrotra. – Text : direct // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2013. – 26. – P. 581–583.

16. Twig, G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / G. Twig, A. Shina, H Amital., Y. Shoenfeld. – Text : direct // Journal of Autoimmunity. – 2012. – 38: 2. – P. 275–281.

17. Эндокринология: Национальное руководство. Москва : Геотар-Медиа, 2016 г. – С. 604-616, 635-645. – Текст : непосредственный.

18. Киеня. Т. А. Вторичный гипотиреоз у взрослых: диагностика и лечение / Т. А. Киеня, Т. Б., Моргунова В. В. Фадеев. – Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2019. – Т. 15. – №2. – С. 64-72.

19. Huang, N. Immunological Microenvironment Alterations in Follicles of Patients With Autoimmune Thyroiditis / N. Huang, D. Liu, Y. Lian, H. Chi, J. Qiao. – Text : electronic // Front Immunol. – 2021 Nov 17. – 12. – 770852. doi: 10.3389/fimmu.2021.770852. PMID: 34868029; PMCID: PMC8635509.

20. Poppe, K. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis / K. Poppe, C. Autin, F. Veltri et al. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2018. URL : https://doi.org/10.1210/jc.2017-02633.

21. Li, X. F. The relationship between autoimmune thyroiditis and pregnancy outcomes of patients with PCOS following in vitro fertilization and embryo transfer IVF-ET / X. F. Li, H. B. Chi. – Text : direct // J. Qiao. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2017 Sep. – 5. – 97(33). – 2609-2613. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.33.012. PMID: 28881537.

22. Дедов. И. И. Эндокринология. Российские клинические рекомендации / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – Текст : непосредственный.

23. Alexander. E. K. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the postpartum / E. K. Alexander, E. N. Pearce, G. A. Brent, R. S. Brown, H. Chen, C. Dosiou, W. A. Grobman, P. Laurberg, J. Lazanus, S. Mandel, P. Peeters, S. Sullivan. – Text : direct // Thyroid. – 2017. – 27(3). – P. 315–389.

24. Thangaratinam, S. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth / S. Thangaratinam, A. Tan, E. Knox, M. D. Kilby, J. Franklyn, A. Coomarasamy. – Text : direct // BMJ. – 2011. – 342. – d2616.PubMedGoogle ScholarCrossref.

25. Chen, L. Thyroid autoimmunity and miscarriage / L. Chen, R. Hu. – Text : direct // Clin Endocrinol (Oxf). – 2011. – 74(4). – 513-519. PubMedGoogle ScholarCrossref.

26. Kim, C. H. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection / C. H. Kim, J. W. Ahn, S. P. Kang, S. H. Kim, H. D. Chae. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2011. – 95. – 1650–1654. URL : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0015028210029286.

27. Negro, R. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study / R. Negro, T. Mangieri, L. Coppola et al. – Text : direct // Hum Reprod. – 2005. – 20. – P. 1529–1533.

28. Wang, H. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / H. Wang, H. Gao, H. Chi et al. – Text : direct // A JAMA. – 2017. – 318. – P. 2190–2198.

29. Taylor, P. N. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study / P. N. Taylor, C. Minassian, A. Rehman et al. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – 99. – P. 3895–3902.

30. Stagnaro-Green, A. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum / A. Stagnaro-Green, M. Abalovich, E. Alexander et al. – Text : direct // Thyroid. – 2011. – 21(10). – P. 1081-1125. doi:10.1089/thy.2011.0087.

31. Lazarus, J. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children / J. Lazarus, R. S. Brown, C. Daumerie et al. – Text : direct // Eur Thyroid J. – 2014. – 3(2). – P. 76-94. doi: 10.1159/000362597.

32. Canovi, S. Pregnancy-related reference intervals for serum thyrotropin based on real-life clinical data / S. Canovi, S. Vezzani, A. Polese et al. – Text : direct // Gynecol Endocrinol. – 2020. – 322(7). – P. 1-4. doi: https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756251.

33. Li, C. Assessment of Thyroid Function During First-Trimester Pregnancy: What Is the Rational Upper Limit of Serum TSH During the First Trimester in Chinese Pregnant Women? / C. Li, Z. Shan, J. Mao et al. – Text : direct // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2014. – 9(1). – P. 73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674 .

34. Шилова, Е. С. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме / Е. С. Шилова, Н. В. Боровик, П. В. Попова, М. И. Ярмолинская – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии. – 2020 – Т. 66. – № 6. – С. 65-73. doi: https://doi.org/10.14341/probl12687.

35. Дедов, И. И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Гипотиреоз (проект) / И.И. Дедов, Г. А. Мельниченко [и др.]. URL : https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/gipotireoz.proekt.klin_rek_3.pdf Ссылка активна на 05.10.20 г. – Текст : электронный

36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. Fertil Steril. 2015. – 104(3). – 545-553. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028. – Text : electronic.

37. Myneni, R. hyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis / R. Myneni, H. V. Chawla, A. S. Grewal, G. Vivekanandan, A. Ndakotsu, A. P. Abubacker, A. Iqbal, S. Khan. – Text : electronic // A Systematic Review. Cureus. – 2021 Aug 4. – 13(8). – e16872. doi: 10.7759/cureus.16872. PMID: 34513447; PMCID: PMC8411998.

38. Cai, Y. Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism / Y. Cai, L. Zhong, J. Guan, R. Guo, B. Niu, Y. Ma, H. Su. – Text : electronic // Reprod Biol Endocrinol. 2017 May. – 25. – 5(1). – 39. doi: 10.1186/s12958-017-0257-2. PMID: 28545515; PMCID: PMC5445262.

39. Chai, J. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism / J. Chai, W. Y. Yeung, C. Y. Lee, H. W. Li, P. C. Ho, H. Y. Ng. – Text : direct // Clin Endocrinol. – 2014. – 80(1). – P. 122–127. doi: 10.1111/cen.12220. - DOI - PubMed

40. Zhuang, L. L. Effects of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies on pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer / L. L. Zhuang, C. F. Hao, N. Zhang, X. Y. Liu, L. Ge, J. L. Ma. – Text : direct // J Reprod Med. – 2017. – 62. – P. 391–396.

41. Abdul Karim, A. K. Maternal thyroid function in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation during in-vitro fertilization and its relation to reproductive outcome / A. K. Abdul Karim, M. Azrai Abu, B. Chelliah, Z. R. Mohd Razi, M. H. Omar, H. Othman, Z. C. – Text : direct // Man Minerva Ginecol. – 2017 Oct – 69(5). – P. 431-437. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04069-2. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28447444.

42. Busnelli A. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis / A. Busnelli, F. Cirillo, P. E. Levi-Setti. – Text : electronic // Fertil Steril. – 2021 Jul. – 116(1). – 218-231. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.029. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33838869.

43. Arduc, A. High Prevalence of Hashimoto's Thyroiditis in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Does the Imbalance between Estradiol and Progesterone Play a Role? / A. Arduc, B. Aycicek Dogan, S. Bilmez et al. – Text : direct // Endocrine Research. – 2015. – 40: 4. – P. 204–210.

44. Busnelli, A. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients / A. Busnelli, E. Somigliana, L. Benaglia et al. – Text : direct // Thyroid. – 2014. – 24. – P. 11:1650–1655.

45. Hymavathi, K. Correlation of serum thyroid hormones and prolactin levels to female infertility /, K., Hymavathi S. Tadisetti, D. Pusarla et al. – Text : direct // International Journal of Reproduction. Contraception. Obstetrics and Gynecology. – 2016. – 5: 11. – P. 4018–4024.

46. Melmed, S. Williams textbook of endocrinology / S. Melmed, K. Polonsky, P. Larsen, et al. 13th ed. Philadelphia, PA : Elsevier; 2015. 1936 p. – Text : direct.

47. Гарднер, Д. Базисная эндокринология. / Д. Гарднер, Д. Шобек ; пер. с англ. Г. А. Мельниченко, В. И. Кондрор, Е. Г. Старостина. – Москва : Бином; 2019. – 464 с. – Текст : непосредственный.

48. Дружинина, А. С. Патогенетические особенности иммунологических нарушений у женщин с наличием антител к тиреопероксидазе и их влияние на лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / А. С. Дружинина, И. И. Витязева. – Текст : непосредственный // Проблемы эндокринологии (Моск). – 2019. – Dec 25; 65 (4). – С. 289-294. Русский. doi: 10.14341/probl10298. PMID: 32202732.

49. Korevaar, T. I. M. Thyroid Disease in Pregnancy / T. I. M. Korevaar, M. Medici, T. J. Visser, R. P. Peeters. – Text : direct // New Insights in Diagnosis and Clinical Management. Nat Rev Endocrinol. – (2017). – 13. – P. 610–22. 10.1038/nrendo.2017.93.

50. Korevaar, T. I. M. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis / T. I. M. Korevaar, A. Derakhshan, P. N. Taylor, M. Meima, L. Chen et al. – Text : direct // J Am Med Assoc. – 2019. – 22. – P. 632-641.

51. Derakhshan, A. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis / A. Derakhshan, R. P. Peeters, P. N. Taylor, S. Bliddal, D. M. Carty, M. Meems et al. – Text : direct // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – 8. – P. 501-510.

52. Medici, M. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study / M. Medici, T. I. Korevaar, S. Schalekamp-Timmermans, R. Gaillard, Y. B. de Rijke, W. E. Visser et al. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – P. 99: E2591-E2598.

53. Zhang, Y. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population / Y. Zhang, X. Dai, S. Yang, C. Zhang, M. Han, H.F. Huang et al. – Text : electronic // PLoS One. 2017. – 12e0178100.

54. Yang, S. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus / S. Yang, F. T. Shi, P. C. Leung, H. F. Huang, J. Fan. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – 101. – P. 4237-4243.

55. Chi, H. Double measurements of serum HCG concentration and its ratio may predict IVF outcome / H. Chi, J. Qiao, H. Li, P. Liu, C. Ma. – Text : electronic // Reprod Biomed Online. – 2010. – 20(4). – P. 504-509.

56. Wu, Z.. Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles / Z. Wu, R. Li, Y. Ma et al– Text : electronic // Reprod Biomed Online. – 2012. – 24(5). – P. 511-520.

57. Field, S. L. Cytokines in Ovarian Folliculogenesis, Oocyte Maturation and Luteinisation / S. L. Field, T. Dasgupta, M. Cummings, N. M. Orsi. – Text : direct // Mol Reprod Dev. – 2014. – 81(4). – P. 284–314. doi: 10.1002/mrd.22285.

58. Antonelli, A. Circulating Chemokine (CXC Motif) Ligand (CXCL)9 Is Increased in Aggressive Chronic Autoimmune Thyroiditis, in Association With CXCL10 / A. Antonelli, S. M., S. Frascerra, F. Galetta, F. Franzoni, A. Corrado et al. – Text : direct // Cytokine. – 2011. – 55(2): Ferrari 288–93. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.022.

59. Antonelli, A. Interferon-α, -β and -γ Induce CXCL11 Secretion in Human Thyrocytes: Modulation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Agonists / A. Antonelli, S. M. Ferrari, C. Mancusi, V. Mazzi, C. Pupilli, M. Centanni et al. – Text : direct // Immunobiology. – 2013. – 218(5). – P. 690–5. doi: 10.1016/j.imbio.2012.08.267.

60. Kimura H. Early Chemokine Expression Induced by Interferon-Gamma in a Murine Model of Hashimoto's Thyroiditis / H. Kimura, M. Kimura, N. R. Rose, P. Caturegli. – Text : direct // Exp Mol Pathol. – 2004. – 77(3). – P. 161–7. doi: 10.1016/j.yexmp.2004.08.004.

61. Qin, Q. The Increased But Non-Predominant Expression of Th17- and Th1-Specific Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis But Not in Graves' Disease / Q. Qin, P. Liu, L. Liu, R. Wang, N. Yan, J. Yang et al. – Text : direct // Braz J Med Biol Res. – 2012. – 45(12). – P. 202–8. doi: 10.1590/s0100-879x2012007500168.

62. Bodnar, R. J. IP-10 Blocks Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Endothelial Cell Motility and Tube Formation *via* Inhibition of Calpain / R. J. Bodnar, Yates C. C., A. Wells. – Text : direct // Circ Res. – 2006. – 98(5). – P. 617–25. doi: 10.1161/01.Res.0000209968.66606.10.

63. Lasagni, L. An Alternatively Spliced Variant of CXCR3 Mediates the Inhibition of Endothelial Cell Growth Induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and Acts as Functional Receptor for Platelet Factor 4 / L. Lasagni, M. Francalanci, F. Annunziato, E. Lazzeri, S. Giannini, L. Cosmi et al. – Text : direct // J Exp Med. – 2003. – 197(11). – P. 1537–49. doi: 10.1084/jem.20021897.

64. Wulff, C. Prevention of Thecal Angiogenesis, Antral Follicular Growth, and Ovulation in the Primate by Treatment With Vascular Endothelial Growth Factor Trap R1r2 / C. Wulff, H. Wilson, S. J. Wiegand, J. S. Rudge, H. M. Fraser. – Text : direct // Endocrinology. – 2002. – 143(7). – P. 2797–807. doi: 10.1210/endo.143.7.8886.

65. Robinson, R. S. Angiogenesis and Vascular Function in the Ovary / R. S., Robinson K. J. Woad, A. J. Hammond, M. Laird, M. G. Hunter, G. E. Mann. – Text : direct // Reproduction. – 2009. – 138(6. – P. 869–81. doi: 10.1530/rep-09-0283.

66. Miko, E. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure / E. Miko, M. Meggyes, K. Doba et al. – Text : direct // J Reprod Immunol. – 2017. – 124. – P. 62-70. https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.008.

67. Aghajanova, L. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue / L. Aghajanova, M. Lindeberg, I. B. Carlsson et

al. – Text : electronic // Reprod Bio Med Online. – 2009. – 18(3). – P. 337-347. https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0.

68. Wakim, A. N. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells / A. N. Wakim, S. L. Polizotto, M. J. Buffo et al. . – Text : direct // Fertil Steril. – 1993. – 59(6). – P. 1187-1190. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55974-3.

69. Lee, Y. L. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model / Y. L. Lee, H. P. Ng, K. S. Lau, Liu W. M., Yeung W. S. O., W. S. B. Kung. – Text : direct // Fertility and Sterility. – 2009. – 91(5): 210402109.

70. Korevaar, T. I. M. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care / T. I. M. Korevaar, L. Mínguez-Alarcón, C. Messerlian et al. – Text : direct // Thyroid. – 2018. – 28: 10. – P. 1349–1358.

71. Jahnen-Dechent, W. Type 3 cystatins; fetuins, kininogen and histidine-rich glycoprotein / W. Jahnen-Dechent. – Text : direct // Frontiers in Bioscience. – 2009. – 14. – P. 2911-2922.

72. Floehr, J. Association of high fetuin-B concentrations in serum with fertilization rate in IVF: a cross-sectional pilot study / J. Floehr, E. Dietzel, J. Neulen, B. Rösing, U. Weissenborn, W. Jahnen-Dechent. – Text : electronic // Hum Reprod. – 2016 Mar. – 31(3). – P. 630-7. doi: 10.1093/humrep/dev340. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26759143.

73. Zhang, R. The Relationships among Plasma Fetuin-B, Thyroid Autoimmunity, and Fertilization Rate In Vitro Fertilization and Embryo Transfer / R. Zhang, F. Cheng, W. Cheng, X. Wang, B. Zhang, M. Tian, K. Li, D. Liu. – Text : electronic // Int J Endocrinol. – 2022 Mar.16. – 2022: 9961253. doi: 10.1155/2022/9961253. PMID: 35340679; PMCID: PMC8942698.

74. Simopoulou, M. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review / M. Simopoulou, K. Sfakianoudis, E. Maziotis, S. Grigoriadis, P. Giannelou, A. Rapani, P. Tsioulou, A. Pantou, T. Kalampokas, N.

Vlahos, K. Pantos, M. Koutsilieris. – Text : electronic // Int J Mol Sci. – 2019 Feb 19. – 20(4). – 892. doi: 10.3390/ijms20040892. PMID: 30791371; PMCID: PMC6412530.

75. Edassery, S. L. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure / S. L. Edassery, S. V. Shatavi, J. P. Kunkel et al. – Text : direct // Fertil Steril. – 2010. – 94(7). – P. 2636-2641. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.012.

76. Monteleone, P. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis / P. Monteleone, D. Parrini, P. Faviana et al. – Text : direct // Am J Reprod Immunol. – 2011. – 66(2). – P. 108-114. https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.

77. Chen, C. W. Idiopathic low ovarian reserve is associated with more frequent positive thyroid peroxidase antibodies / C. W. Chen, Y. L. Huang, C. R. Tzeng et al. – Text : direct // Thyroid. – 2017. – 27(9). – P. 1194-1200. https://doi.org/10.1089/thy.2017.0139.

78. Caccavo, D. Anti-laminin-1 antibodies in serum and follicular fluid of women with Hashimoto's thyroiditis undergoing in vitro fertilization / D. Caccavo, N. M. Pellegrino, C. Nardelli et al. – Text : direct // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2016. – 29(2). – P. 280-287. https://doi.org/10.1177/0394632015627281.

79. Weghofer, A. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study / A. Weghofer, E. Himaya, V. A. Kushnir et al. – Text : direct // Reprod Biol Endocrinol. – 2015. – 13. –P. 43. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0041-0.

80. Kilic, S. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome / S. Kilic, N. Tasdemir, N. Yilmaz et al. – Text : direct // Gynecol Endocrinol. – 2008. – 24(11). – P. 649-655. https://doi.org/10.1080/09513590802531112.

81. Matalon, S. T. The pathogenic role of antithyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice / S. T. Matalon,

M. Blank, Y. Levy et al. – Text : direct // Hum Reprod. – 2003. – 18(5). – P. 1094-1099. https://doi.org/10.1093/humrep/deg210.

82. Фрис, К. Е. Особенности морфофункционального и рецепторного состояния эндометрия у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и невынашиванием беременности / К. Е. Фрис, Е. Н. Андреева, Н. М. Платонова, Г.С. Колесникова. – Текст : непосредственный // Проблемы репродукции. – 2019. – 25: 4. – С. 43–50.

83. Aghajanova, L. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology / L. Aghajanova, A. Stavreus-Evers, M. Lindeberg et al. – Text : direct // Fertil Steril. – 2011. – 95: 1. – P. 230–237.

84. Medenica, S. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. / S. Medenica, E. Garalejic, B. Arsic et al. – Text : electronic // PLoS One. – 2018. – 13(10):e0206652. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0206652.

85. Zhong, Y. P. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer / Y. P. Zhong, Y. Ying, H. T. Wu et al. – Text : direct // Int J Med Sci. – 2012. – 9(2). – P. 121-125. https://doi.org/10.7150/ijms.3467.

86. Venables, A. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis / A. Venables, W. Wong, M. Way, H. A. Homer. – Text : electronic // Reprod Biol Endocrinol. – 2020 Nov 25. – 18(1). – P. 120. doi: 10.1186/s12958-020-00671-3. PMID: 33239046; PMCID: PMC7687721.

87. Busnelli, A. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis / A. Busnelli, A. Paffoni, L. Fedele, E. Somigliana. – Text : direct // Hum Reprod Update. – 2016. – 22(6). – P. 793-794. https://doi.org/10.1093/humupd/dmw034.

88. Karacan, M. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women / M. Karacan, F. Alwaeely,

Z. Cebi et al. – Text : electronic // Reprod Biomed Online. – 2013. – 7(4). – P. 376-380. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.002.

89. Lukaszuk, K. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmatic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels / K. Lukaszuk, M. Kunicki, P. Kulwikowska, et al. – Text : direct // J Endocrinol Invest. – 2015. – 38(12). – P. 1335-1343. https://doi. org/10.1007/s40618-015-0377-5.

90. Sakar, M. N. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? / M. N. Sakar, A. Unal, A. E. Atay et al. – Text : direct // J Obstet Gynaecol. – 2016. – 6(2). – P. 213-217. https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1049253.

91. Tan, S. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection outcome in euthyroid healthy women / S. Tan, S. Dieterle, S. Pechlavanis et al. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2014. – 170(4). – P. 495-500. https://doi.org/10.1530/EJE-13-0790.

92. Maraka, S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / S. Maraka, N. M. Ospina, D. T. O'Keeffe et al. – Text : direct // Thyroid. – 2016. – 26(4). – P. 580-590. https://doi. org/10.1089/thy.2015.0418.

93. Casey, B. M. Thyroid disease in pregnancy / B. M. Casey. – Text : direct // Foreword. Clin Obstet Gynecol. – 2011. – 54: 3. – P. 458.

94. Heikkinen, A. L. Maternal Thyroid Antibodies Associates With Cardiometabolic Risk Factors in Children at the Age of 16 / A. L. Heikkinen, F. Päkkilä, A. L. Hartikainen, M. Vääräsmäki, T. Männistö, E. Suvanto – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2017 Nov 1;. – 102(11). – P. 4184-4190. doi: 10.1210/jc.2017-01137. PMID: 28945847.

95. Onal, H. Subclinical hypothyroidism in in vitro fertilization babies / H. Onal, O. Ercan, E. Adal, A. Ersen, Z. Onal. – Text : electronic // Acta Paediatr. – 2012. – 101: e248-e252

96. Lv, P. P. Altered thyroid hormone profile in offspring after exposure to high estradiol environment during the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study / P. P. Lv, Y. Meng, M. Lv, C. Feng, Y. Liu, J. Y. Li et al. – Text : direct // BMC Med. – 2014. – 12. – P. 240.

97. Korevaar, T. I. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function / T. I. Korevaar, L. Chaker, V. W. Jaddoe, T. J. Visser, M. Medici, R.P. Peeters. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – 101. –P. 206-213

98. Önsesveren, I. Childhood thyroid function reference ranges and determinants: a literature overview and a prospective cohort study / I. Önsesveren, M. Barjaktarovic, L. Chaker, Y. B. de Rijke, V. W. V. Jaddoe, H. M. van Santen et al. – Text : direct // Thyroid. – 2017. – 27. – P. 1360-1369.

99. Zhang, Y. Association of Maternal Thyroid Function and Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin With Early Fetal Growth / Y. Zhang, C. Zhang, X. Yang, S. Yang, Y. Meng, Z. Liu et al. – Text : direct // Thyroid. – 2019. – 29. – P. 586–94. 10.1089/thy.2018.0556.

100. Twig, G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity / G. Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld. – Text : direct // Journal of Autoimmunity. – 2012. – 38(2). – P. 275-281.

101. Агаджанова, Л. Рецептор тиреотропного гормона и рецепторы гормонов щитовидной железы участвуют в физиологии эндометрия человека / Л. Агаджанова, А. Ставреус-Эверс, М. Линдеберг, Б. М. Ландгрен, Л. С. Спарре, О. Ховатта. – Текст : непосредственный // Fertil Steril. – 2011. – 95. – С. 230-237. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.079. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

102. Catalano, R. D. Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium / R. D. Catalano, H. O. Critchley, O. Heikinheimo, D. T. Baird, D. Hapangama, J. R. Sherwin, D. S. Charnock-Jones, S. K. Smith, A. M. Sharkey. – Text : electronic // Mol Hum Reprod. – 2007 Sep. – 13(9). – 641-54. doi: 10.1093/molehr/gam021. Epub 2007 Jun 21. PMID: 17584828.

103. Toulis, K. A. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis / K. A. Toulis, D. G. Goulis, C. A. Venetis, E. M. Kolibianakis, R. Negro, B. C. Tarlatzis, I. Papadimas. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2010. – 162. – P. 643–652. doi: 10.1530/EJE-09-0850.

104. Unuane, D. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI / D. Unuane, B. Velkeniers, B. Bravenboer et al. – Text : direct // Hum Reprod. – 2017. – 32(4). – P. 915-922. https://doi. org/10.1093/humrep/dex033.

105. Borodina, E. The pathogenic role of circulating Hashimoto's Thyroiditis-derived TPO-positive IgG on fetal loss in naïve mice / E., Borodina I. Katz, A. Antonelli, A. M. Gzgzyan, L. K. Dzhemlikhanova, Y. Ostrinski, D. Niauri, J. Khizroeva, V. Bitsadze, A. Makatsariya, A. Tincani, C. Nalli, L. P. Churilov, O. Shovman, G. Halpert, M. Blank, Y. Shoenfeld, H. Amital. – Text : electronic // Am J Reprod Immunol. – 2021 Jan. – 85(1):e13331. doi: 10.1111/aji.13331. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32893404.

106. Alexander, E. K. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism / E. K. Alexander, E. Marqusee, J. Lawrence et al. – Text : direct // Engl J Med. – 2004. – 351. – P. 241–249.

107. Yassa, L. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial / L. Yassa, E. Marqusee, R. Fawcett, E. K. Alexander – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – 95. – P. 3234–3241.

108. Федеральные клинические рекомендации «Гипотиреоз» 2021 год. ID:531. URL : http://disuria.ru/_ld/10/1087_kr21E03MZ.pdf. – Текст : электронный.

109. Nazarpour, S. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease / S. Nazarpour, Tehrani F. Ramezani, M. Simbar, M. Tohidi, H. Alavi Majd, F. Azizi. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2017 Feb. – 176(2). – P. 253-265. doi: 10.1530/EJE-16-0548.

110. Nazarpour, S. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, 25 Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies / S. Nazarpour, F. Ramezani Tehrani, M. Simbar, M. Tohidi, S. Minooee, M. Rahmati, F. Azizi. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2018 Mar 1. –103(3). – P. 926-935. doi: 10.1210/jc.2017-01850.

111. Фадеев, В. В. Гипотиреоз: руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – Москва : РКИ Соверо пресс, 2002. – С. 58-112. – Текст : непосредственный.

112. Velkeniers, B. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs / B. Velkeniers, A. Van Meerhaeghe, K. Poppe, D. Unuane, H. Tournaye, P. Haentjens – Text : direct // Hum Reprod Update. – 2013. – 19. – P. 251–258. doi: 10.1093/humupd/dms052. - DOI - PubMed.

113. Rao, M. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmuneity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / M. Rao, Z. Zeng, S. Zhao, L. Tang. – Text : direct // Reprod Biol Endocrinol. – 2018 Sep 24. – 16(1). – 92. doi: 10.1186/s12958-018-0410-6. PMID: 30249251; PMCID: PMC6154908.

114. Inagaki, Y. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study / Y. Inagaki, K. Takeshima, M. Nishi, H. Ariyasu, A. Doi, C. Kurimoto, S. Uraki, S. Morita, Y. Furukawa, H. Inaba, H. Iwakura, T. Shimokawa, T. Utsunomiya, T. Akamizu. – Text : electronic // Endocr J. – 2020 Aug 28. – 67(8). – P. 859-868. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0604. Epub 2020 May 25. PMID: 32336697.

115. Revelli, A. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments / A. Revelli, S. Casano, L. D. Piane et al. – Text

: direct // Reprod Biol Endocrinol. – 2009. – 7. – P. 137. https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-137.

116. Litwicka, K. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results? / K. Litwicka, C. Arrivi, M. T. Varricchio et al. – Text : direct // J Obstet Gynaecol Res. – 2015. – 41(5). – P. 722-728. https://doi.org/10.1111/jog.12615.

117. Cooper, D. S. Hyperthyroidism in pregnancy / D. S. Cooper, P. Laurberg. – Text : direct // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2013. – 1(3). – P. 238- 249.

118. Mestman, J. H. Hyperthyroidism in pregnancy / J. H. Mestman. – Text : direct // Best Pract Res ClinEndocrinolMetab. – 2004. – 18(2). – P. 267- 288.

119. Luton, D. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring / D. Luton, I. Le Gac, E. Vuillard et al. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – 90(11). – P. 6093- 6098.

120. Agrawal, M. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: systematic review and meta-analysis / M. Agrawal, S. Lewis, L. Premawardhana, C. M. Dayan, P. N. Taylor, O. E. Okosieme – Text : direct // ClinEndocrinol. – 2021. – 1- 12.

121. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. – С. 33, 151. – Текст : непосредственный.

122. Федеральные клинические рекомендации «Дифференцированный рак щитовидной железы», 2020 год. ID:329. – URL : https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/differencirovannyy_rak_shchitovidnoy_zhelezy.pdf. – Текст : электронный.

123. Eaton, J. L. Thyroid Disease and Reproduction / J. L. Eaton. – Text : direct // A Clinical Guide to Diagnosis and Management. – Springer 2019. – 194.

124. Palacios, C. Is vitamin D deficiency a major global public health problem / C. Palacios, L. Gonzalez. – Text : direct // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2014. – 144 PtA. – P. 138-145 https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.

125. van Schoor, N. Global Overview of Vitamin D Status / N. van Schoor, P. Lips. – Text : direct // Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. – 2017. – 46(4). – P. 845-870 https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.002

126. Оразов, М. Р. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / М. Р. Оразов, М. Б. Хамошина, А. А. Оразмурадов, Л. А. Кайгородова, Д. И. Марапов, Л. К. Барсегян. – Текст : электронный // Доктор.Ру. – 2017. – Т. 138. – № 9. – С. 17–20.

127. Мальцева, Л. И. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин / Л. И. Мальцева, А. С. Полукеева, Ю. В. Гарифуллова. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86).

128. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick – Text : direct // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2017. – 18(2). – P. 153-165. https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1.

129. Оразов, М. Р. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, Е. Н. Носенко, А. О. Духин, Э. С. Токаева, Л. К. Барсегян, И. Шкрели, Д. И. Марапов, Е. С. Сименел, Д. А. Белов, А. Н. Нижник. – Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 34–39.

130. Özkaya, F. Vitamin D deficiency in infertile patients / F. Özkaya, A. Demirel – Text : electronic // Arch Esp Urol. – 2018 Dec. – 71(10). – P. 850-855. English. PMID: 30560803.

131. Irani, M. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review / M. Irani, Z. – Text : electronic // Merhi Fertil. Steril. – 2014. – 102 (2). – P. 460–8. https://doi.org/10.1016 / j. fertnstert.2014.04.046.

132. Kivity, S. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases / S. Kivity, N. Agmon-Levin, M. Zisappl, Y. Shapira, E.V. Nagy, K. Danko, Z. Szekanecs, P. Langevitz, Y. Shoenfeld. – Text : direct // Cellular and Molecular Biology. – 2011. – 8(3). – P. 243-247. https://doi.org/10.1038/cmi.2010.73.

133. Tamer, G. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis / G. Tamer, S. Arik, I. Tamer, D. Coksert. – Text : direct // Thyroid. – 2011. – 21(8). – P. 891-896. https://doi.org/10.1089/thy.2009.0200

134. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом, Россия, 2021 год. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». URL : https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_dtz_2014.pdf. Текст : электронный.

135. Brix, T. H.: Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts / T. H. Brix, K. O. Kyvik, K. Christensen, L: Hegedus. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – 86. – P. 930–934. doi: 10.1210/jcem.86.2.7242.

136. Ross, D. S. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis / D. S. Ross, H. B. Burch, D. S. Cooper, M. C. Greenlee, P. Laurberg, A. L. Maia, S. A. Rivkees, M. Samuels, J. A. Sosa, M. N. Stan, M. Walter. – Text : direct // A Thyroid. – 2016. – 26(10). – P. 1343–1421. doi:10.1089/thy.2016.0229.

137. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». URL : https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf. – Текст : электронный.

138. Nystrom, H. F. Incidence rate and clinical features of hyperthyroidism in a long-term iodine sufficient area of Sweden (Gothenburg) 2003–2005 / H. F. Nystrom, S. Jansson, G. Berg. – Text : direct // Clin Endocrinol. – 2013. – 78. – P. 768–776. doi: 10.1111/cen.12060.

139. Bartalena, L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview / L. Bartalena. – Text : direct // Nat Rev Endocrinol. – 2013. – 9(12). – P. 724–734. doi: 10.1038/nrendo.2013.193.

140. Grebe, S. K. Laboratory testing in hyperthyroidism / S. K. Grebe, G. J. Kahaly. – Text : electronic // Am J Med. – 2012. – 125(9). – S2. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.013.

141. Kahaly, G. J. Graves' disease / G. J. Kahaly, P. D. Olivo – Text : electronic // N Engl J Med. – 2017. – 376(2). – 184. doi: 10.1056/NEJMc1614624.

142. Kahaly, G. J. TSH receptor antibody functionality and nomenclature / G. J. Kahaly, T. Diana. – Text : electronic // Front Endocrinol. – 2017. – 8. – 28. doi: 10.3389/fendo.2017.00028.

143. Emiliano, A. B. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008 / A. B. Emiliano, L. Governale, M. Parks, D. S. Cooper. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – 95(5). – P. 2227–2233. doi: 10.1210/jc.2009-2752.

144. Brito, J. P. Antithyroid drugs – the most common treatment for Graves' disease in the United States: a nationwide population-based study / J. P. Brito, S. Schilz, N. Singh Ospina, R. Rodriguez-Gutierrez, S. Maraka, L. R. Sangaralingham, V. M. Montori. – Text : direct // Thyroid. – 2016. – 26(8). – P. 1144–1145. doi: 10.1089/thy.2016.0222.

145. Laurberg, P. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy / P. Laurberg, D. C. Berman, S. Andersen, I. Bulow Pedersen. – Text : direct // Thyroid. – 2011. – 21(9). – P. 951–956. doi: 10.1089/thy.2011.0039.

146. Свириденко, Н. Ю. Антитиреоидные средства / Н. Ю. Свириденко ; под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – Текст : непосредственный

// Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ : руководство для практикующих врачей. – Москва : Литтерра, 2013; Глава 5. – С. 85-90

147. Cooper, D. S. Antithyroid drugs / D. S. Cooper. – Text : electronic // N Engl J Med. 2005. – 3:352(9). P. 905–917. doi: 10.1056/NEJMra042972.

148. Abraham, P. Antithyroid drug regimen for reating Graves' hyperthyroidism / P. Abraham, A. Avenell, S. C. McGeoch, L. F. Clark, J. S. Bevan. – Text : electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2010(1). – CD003420. doi: 10.1002/14651858.CD003420.pub4.

149. Struja, T. Can we predict relapse in Graves' disease? Results from a systematic review and meta-analysis / T. Struja, H. Fehlberg, A. Kutz, L. Guebelin, C. Degen, B. Mueller, P. Schuetz. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2017. – 176. – P. 87–97.

150. Donovan, P. J. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves'disease / P. J. Donovan, D. S. McLeod, R. Little, L. Gordon. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2016. – 175(6). – P. 595–603. doi: 10.1530/EJE-16-0527.

151. Фомин, Д. К. Терапия радиоактивным йодом / Д. К. Фомин, Н. Ю. Свириденко, П. О. Румянцев ; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Текст : непосредственный // Национальное руководство: Эндокринология. – Москва, 2016; Глава 6. – С. 381-390.

152. Guo, Z. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials / Z. Guo, P. Yu, Z. Liu, Y. Si, M. Jin. – Text : direct // Clin Endocrinol. – 2013. – 79(5). – P. 739–746. doi: 10.1111/cen.12209.

37

153. Sosa, J. A. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy / J. A. Sosa, H. M. Bowman, J. M. Tielsch, N. R. Powe, T. A. Gordon, R. Udelsman. – Text : direct // Ann Surg. – 2008. – 228(3). – P. 320–330. doi: 10.1097/00000658-199809000-00005.

154. Glinoer, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology / D. Glinoer. – Text : direct // Endocr Rev. – 1997. – 18(3). – P. 404–433. doi: 10.1210/edrv.18.3.0300.

155. Soldin, O. P. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency / O. P. Soldin, R. E. Tractenberg, J. G. Hollowell, J. Jonklaas, N. Janicic, S. J. Soldin. – Text : electronic // Thyroid. – 2004. – 14(12). – 1084– 1090. doi: 10.1089/thy.2004.14.1084.

156. Lo, J. C. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system / J. C. Lo, S. A. Rivkees, M. Chandra, J. R. Gonzalez, J. J. Korelitz, M. W. Kuzniewicz. – Text : electronic // Thyroid. – 2015. – 25(6). – 698–705. doi: 10.1089/thy.2014.0434.

157. Andersen, S. L. Hyperthyroidism incidence fluctuates widely in and around pregnancy and is at variance with some other autoimmune diseases: a Danish population-based study / S. L. Andersen, J. Olsen, A. Carle, P. Laurberg. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2015. – 100(3). – 1164–1171. doi: 10.1210/jc.2014-3588.

158. Nguyen, C. T. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review / C. T. Nguyen, E. B. Sasso, L. Barton, J. H. Mestman. – Text : direct // Clin Diabetes Endocrinol. – 2018. – 4. – P. 4.

159. Millar, L. K. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism / L. K. Millar, D. A. Wing, A. S. Leung, P. P. Koonings, M. N. Montoro, J. H. Mestman. – Text : direct // Obstet Gynecol. – 1994. – 84(6). – 946- 949.

160. Abeillon-du Payrat, J. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism / J. Abeillon-du Payrat, K. Chikh, N. Bossard et al. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2014. – 171(4). – 451-460.

161. Skuza, K. A. Prediction of neonatal hyperthyroidism in infants born to mothers with Graves disease / K. A. Skuza, I. N. Sills, M. Stene, R. Rapaport. – Text : direct // J Pediatr. – 1996. – 128(2). – P. 264- 268.

162. Luton, D. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring / D. Luton, I. Le Gac, E. Vuillard et al. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – 90(11). – 6093- 6098.

163. Patil-Sisodia, K. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update / K. Patil-Sisodia, J. H. Mestman. . – Text : direct // Endocr Pract. – 2010. – 16(1). – P. 118- 129.

164. Andersen, S. L. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. / Andersen S. L., Olsen J., Laurberg P. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – 101(4). – 1606–1614. doi: 10.1210/jc.2015-4274.

165. Andersen, S. L. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors / S. L. Andersen, J. Olsen, P. Laurberg. – Text : direct // Eur J Endocrinol. – 2016. – 174(2). – P. 203–212. doi: 10.1530/EJE-15-0816.

166. Ashkar, C. How to manage Graves' disease in women of childbearing potential / C. Ashkar, S. Sztal-Mazer, D. J. Topliss. – Text : electronic // Clin Endocrinol (Oxf). – 2022 Feb 22. doi: 10.1111/cen.14705. Epub ahead of print. PMID: 35192205.

167. Hyer, S. Outcome of pregnancy after exposure to radioiodine in utero / S. Hyer, B. Pratt, K. Newbold, C. Hamer. – Text : electronic // Endocr Pract. – 2021. – Published online January 17, 1- 10. doi:10.4158/EP10237.

168. Berg, G. Consequences of inadvertent radioiodine treatment of Graves' disease and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing? / G. Berg, L. Jacobsson, E. Nyström, K. S. Gleisner, J. Tennvall. – Text : direct // Acta Oncol. – 2008. – 47(1):. – P. 145- 149.

169. Laurberg, P. Relapse following antithyroid drug therapy for Graves' hyperthyroidism / P. Laurberg, A. Krejbjerg, S. L. Andersen. – Text : direct // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2014. – P. 415- 421.

170. De Groot, L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. De Groot, M. Abalovich, E. K. Alexander et al. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – 97(8). – 2543-2565.

171. Agrawal, M. Antithyroid drug therapy in pregnancy and risk of congenital anomalies: systematic review and meta-analysis / M. Agrawal, S. Lewis, L. Premawardhana, C. M. Dayan, P. N. Taylor, O. E. Okosieme. – Text : electronic // Clin Endocrinol. – 2021. – 1-12.

172. Abraham, P. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism / P. Abraham, A. Avenell, S. C. McGeoch, L. F. Clark, J. S. Bevan. – Text : electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2010; 2010(1):Cd003420.

173. Andersen, S. L. Maternal thyroid function, use of antithyroid drugs in early pregnancy, and birth defects / S. L. Andersen, L. Knøsgaard, J. Olsen, P. Vestergaard, S. Andersen. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – 104(12). – 6040-6048.

174. Yoshihara, A. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation / A. Yoshihara, J. Noh, T. Yamaguchi et al. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2012. – 97(7). – 2396- 2403.

175. Andersen, S. L. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study / S. L. Andersen, J. Olsen, C. S. Wu, P. Laurberg. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. – 98(11). – 4373- 4381.

176. Andersen, S. Antithyroid drugs and birth defects / S. Andersen. – Text : direct // Thyroid Res. – 2020. – 13(11). – P. 11.

177. Didier-Mathon, H. Prenatal management of fetal goiter alternating between hypothyroidism and hyperthyroidism in a mother with Graves' disease / H. Didier-Mathon, H. Bouchghoul, M. V. Senat, J. Young, D. Luton. – Text : electronic // Clin Case Rep. – 2021. – 9(4). – 2281-2284.

178. Румянцев, П. О. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению / П. О., Ильин А.А., У. В. Румянцева, В. А. Саенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 448 с. – Текст : непосредственный.

179. Eustatia-Rutten, C. F. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma / C. F. Eustatia-Rutten, E. P. Corssmit, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn, J. W. Smit. – Text : direct // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – 91. – P. 313-319.

180. Allelein, S. Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer / S. Allelein, M. Ehlers, C. Morneau, K. Schwartz, P. Goretzki, T. Seppel, M. Schott. – Text : direct // Hormone and Metabolic Research. – 2017. – 50(01). – P. 23–28.

181. Chen, G. G. Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer / G. G. Chen, A. C. Vlantis, Q. Zeng, C. A. van Hasselt. – Text : direct // Curr Cancer Drug Targets. – 2008. – 8. – P. 367-377.

182. Manole, D. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms / D. Manole, B. Schildknecht, B. Gosnell, E. Adams, M. Derwahl. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – 86. – 1072-1077.

183. Vivacqua, A. 17beta-Estradiol, genistein, and 4-hydroxytamoxifen induce the proliferation of thyroid cancer cells through the g protein-coupled receptor GPR30 / A. Vivacqua, D. Bonofiglio, L. Albanito, A. Madeo, V. Rago, A. Carpino et al. – Text : electronic // Mol Pharmacol. – 2006. – 70. – 1414-1423.

184. Yang, J. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations / J. Yang, V. Schnadig, R. Logrono, P.G. Wasserman. – Text : electronic // Cancer. – 2007. – 111. – 306–15. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/17680588 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205031).

185. Ernaga-Lorea, A. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma / A. Ernaga-

Lorea, M. C. Hernández-Morhain, E. Anda-Apiñániz, J. J. Pineda-Arribas, I. Migueliz-Bermejo, N. Eguílaz-Esparza, A. Irigaray-Echarri. – Text : direct // Clinical and Translational Oncology. – 2017. – 20(6). – P. 740–744.

186. Pacini, F. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer / F. Pacini, R. Lari, S. Mazzeo et al. – Text : direct // Clin Endocrinol (Oxf). – 1985. – 23. – 405–11.

187. Бельцевич, Д. Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых / Д. Г. Бельцевич [и. др.]. – Текст : непосредственный // Эндокринная хирургия. – 2017. – № 1(11). – С. 6–27.

188. Haugen, B. R. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer / B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible et al. – Text : electronic // Thyroid. – 2016. – 26(1). – 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020

189. Luster, M. European Association of Nuclear Medicine (EANM) : Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer / M. Luster, S. E. Clarke, M. Dietlein et al. – Text : electronic // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2008. – 35(10). – 1941-1959. doi: 10.1007/s00259-008-0883-1.

190. Wu, J. X. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer / J. X. Wu, S. Young, K. Ro et al. – Text : electronic // Thyroid. – 2015. – 25(1). – P. 133-138. doi: 10.1089/thy.2014.0343.

191. Sawka, A. M. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors / A. M. Sawka, D. C. Lakra, J. Lea et al. – Text : direct // Clin Endocrinol (Oxf). – 2008. – 69(3). P. 479-490. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03222.x .

192. Sawka, A. M. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors / A. M. Sawka, J. Lea, B. Alshehri et al. – Text : direct // Clin Endocrinol (Oxf). – 2008. – 68(4). – P. 610-617. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03081.x.

193. Ceccarelli, C. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study / C. Ceccarelli, W. Bencivelli, D. Morciano, A. Pinchera, F. Pacini. – Text : electronic // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – 86. – 3512–3515. doi: 10.1210/jcem.86.8.7719.

194. Piek, M. W. The effect of radioactive iodine therapy on ovarian function and fertility in female thyroid cancer patients: a systematic review and meta-analysis / M. W. Piek, E. L. Postma, R. van Leeuwaarde, J. P. de Boer, A. M. E. Bos, C. Lok et al. – Text : electronic // Thyroid. – 2021. – 10.1089/thy.2020.0356.

195. Kim, H. O. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer / H. O. Kim, K. Lee, S. M. Lee, G. H. Seo. – Text : electronic // JAMA Intern Med. – 2020 Jan 1. – 180(1). – 54-61. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.4644. PMID: 31633736; PMCID: PMC6806426.

196. Moon, S. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Young Women with Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Moon, K. H. Yi, Y. J. Park. – Text : electronic // Cancers (Basel). – 2022 May 12. – 14(10). – 2382. doi: 10.3390/cancers14102382. PMID: 35625995; PMCID: PMC9139607.

197. Yaish, I. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study / I. Yaish, F. Azem, O. Gutfeld, Z. Silman, M. Serebro, O. Sharon, G. Shefer, R. Limor, N. Stern, K. M. Tordjman. – Text : electronic // Thyroid. – 2018 Apr. – 28(4). – 522-527. doi: 10.1089/thy.2017.0442. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29466932.

198. Giusti, M. Anti-Müllerian hormone in pre-menopausal females after ablative radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer / M. Giusti, M. Mittica, P.

Comite, C. Campana, S. Gay, M. Mussap. – Text : electronic // Endocrine. – 2018 Jun. – 60(3). – 516-523. doi: 10.1007/s12020-017-1510-3. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29302874.

199. Ding, D. C. Thyroid cancer risk in women with infertility and association with fertility medications in Taiwan / D. C. Ding, W. Chen, J. H. Wang, S. Z. Lin, F. C. Sung. – Text : electronic // Cancer. – 2019. – 125(10). – 1701–1708. doi: 10.1002/cncr.31964.

200. Huang, N. Impact of thyroid cancer treatment on assisted reproductive technology outcomes in women with infertility / N. Huang, L. Zeng, J. Yan, H. Chi, J. Qiao. – Text : electronic // J Assist Reprod Genet. – 2021 Aug. – 38(8). – 2121-2128. doi: 10.1007/s10815-021-02204-2. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33900508; PMCID: PMC8417166.

201. Huang, N. Analysis of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women with a history of thyroid cancer: a retrospective study / N. Huang, L. Zeng, J. Yan, H. Chi, J. Qiao. – Text : electronic // Reprod Biol Endocrinol. – 2021 Jun 4. – 19(1). – 82. doi: 10.1186/s12958-021-00763-8. PMID: 34088310; PMCID: PMC8176716.

202. Kumar, A. Estradiol-induced proliferation of papillary and follicular thyroid cancer cells is mediated by estrogen receptors alpha and beta / A. Kumar, C. M. Klinge, R. E. Goldstein. – Text : electronic // Int J Oncol. – 2010 May. – 36(5). – 1067-80. doi: 10.3892/ijo_00000588. 2010;36(5):1067–1080.

203. Rajoria, S. Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells / S. Rajoria, R. Suriano, A. Shanmugam et al. – Text : electronic // Thyroid. – 2010 Jan. – 20(1). – 33-41. doi: 10.1089/thy.2009.0296.2010;20(1):33–41. doi: 10.1089/thy.2009.0296.

204. Pazaitou-Panayiotou, K. Thyroid cancer after in vitro fertilization: a retrospective, non-consecutive case-series analysis / K. Pazaitou-Panayiotou, K. A. Toulis, S. Mandanas, B. C. Tarlatzis. – Text : electronic // Gynecol Endocrinol. – 2014 Aug. – 30(8). – 569-72. doi: 10.3109/09513590.2014.907258. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24702193.

205. Yu, Q. Fertility Drugs Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Yu, X. Lv, K. Liu, D. Ma, Y. Wu, W. Dai, H. Jiang. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2018 May 10. – 2018. – 7191704. doi: 10.1155/2018/7191704. PMID: 29862285; PMCID: PMC5971354.

206. Hannibal, C. G. Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study / C. G. Hannibal, A. Jensen, H. Sharif, S. K. Kjaer. – Text : direct // Human Reproduction. – 2008. – 23. – 2. – P. 451–456, https://doi.org/10.1093/humrep/dem381.

207. Huang, N. Impact of Thyroid Autoimmunity on In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Outcomes and Fetal Weight / N. Huang, L. Chen, Y. Lian, H. Wang, R. Li, J. Qiao, H. Chi. – Text : electronic // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021 Jul 8. – 12. – 698579. doi: 10.3389/fendo.2021.698579. PMID: 34305818; PMCID: PMC8296807.

208. Gracia, C. R. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization / C. R. Gracia, C. B. Morse, G. Chan, S. Schilling, M. Prewitt, M. D. Sammel et al. – Text : direct // Fertil Steril. – 2012. – 97. – P. 585-591.

209. Benaglia, L. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization / L. Benaglia, A. Busnelli, E. Somigliana, M. Leonardi, G. Vannucchi, S. De Leo et al. – Text : direct // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. – 173. – P. 53-57.

210. lnot-Burette, J. Étude de la fonction thyroïdienne chez les femmes infertiles au cours de la stimulation ovarienne dans le cadre de FIV [Thyroid function for infertile women during ovarian hyperstimulation as part of IVF] / J. lnot-Burette, I. Nakib, A. Lipere, B. Delemer, O. Graesslin. – Text : direct // Gynecol Obstet Fertil. – 2016. – 44. – P. 156-162

211. D'Aurizio, F. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? / F. D'Aurizio, D. Villalta, P. Metus, P. Doretto, R.

Tozzoli. – Text : electronic // Autoimmunity Reviews. – 2015. – 14(5). – 363-369. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.008. Epub 2014 Oct 12.

222. Aktaş, H. Ş. Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies / H.Ş. Aktaş. – Text : direct // Medical Principles and Practice. – 2020. – 29(4). – P. 364-370. https://doi.org/10.1159/000505094.

223. Shin, D. Y. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis / D. Y. Shin, K. J. Kim, D. Kim, S. Hwang, E. J. Lee. – Text : direct // Yonsei Medical Journal. – 2014. – 55(2). – P. 476-481. https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.476.

224. Bikle, D. D. Vitamin D regulation of immune function / D. D. Bikle. – Text : direct // Vitamins & Hormones. – 2011. – 86. – P. 1-21 https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00001-0.

225. Delvin, E. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases / E. Delvin, J-C. Souberbielle, J-P. Viard, B. Salle. – Text : direct // Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. – 2014. – 51(4). – P. 232-247.https://doi.org/10.3109/10408363.2014.901291.

226. Di Rosa, M. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages / M. Di Rosa, G. Malaguarnera, C. De Gregorio, M. Palumbo, G. Nunnari, L. Malaguarnera. – Text : direct // Cellular Immunology. – 2012. – 280(1). – P. 36-43. https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2012.10.009.