УДК: 616-44; 618-17

# ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

**Жилонова Асаль Нигматиллаевна** - докторант
**Насырова Хуршидахон Кудратиллаевна** - д.м.н., доцент
*Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт (Ташкент, Узбекистан)*
**Шодиева Хуршида Тухтасиновна** - к.м.н., старший преподаватель
*Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)*

***Резюме:*** *В данной статье представлен литературный обзор последних собранных данных, касающихся решения актуальной проблемы диагностики и лечения гипотиреоза у женщин с патологией репродуктивной системы, проходящих курс экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Показано влияние ЭКО на функционирование щитовидной железы женщин.*

***Ключевые слова:*** *женщины репродуктивного возраста, гипотиреоз, экстракорпоральное оплодотворение.*

# QALQONSIMON BEZ PATOLOGIYASI VA EKSTRAKORPORAL URUG'LANTIRISH

**Jilonova Asal Nigmatillayevna** - doktorant
**Nasirova Xurshidaxon Kudratillayevna** - t.f.d., dotsent
*Toshkent Tibbiyot Pediatriya Instituti (Toshkent, O'zbekiston)*
**Shodiyeva Xurshida Tuxtasinovna** - t.f.n., katta o'qituvchi
*Toshkent Tibbiyot Akademiyasi (Toshkent, O'zbekiston)*

***Xulosa****: Ushbu maqolada reproduktiv tizim patologiyasi bo'lgan ayollarda in vitro urug'lantirishdan (IVF) keyingi gipotireozni tashxislash va davolashning dolzarb muammosini hal qilish bo'yicha so'nggi to'plangan ma'lumotlarning adabiyot sharhi keltirilgan. IVFning ayollarda qalqonsimon bezning ishlashiga ta'siri ko'rsatilgan.*

***Kalit so'zlar:*** *reproduktiv yoshdagi ayollar, hipotiroidizm, in vitro urug'lantirish.*

# PATHOLOGY OF THE THYROID GLAND AND IN VITRO FERTILIZATION

**Zhilonova Asal Nigmatillayevna** - doctoral student
**Nasyrova Khurshidakhon Kudratillaevna** - D.M.Sc., associate professor
*Tashkent Medical Pediatric Institute (Tashkent, Uzbekistan)*
**Shodieva Khurshida Tukhtasinovna** - C.M.Sc., senior lecturer
*Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)*

***Abstract:*** *This article presents a literature review of the latest collected data concerning the solution of the current problem of diagnosis and treatment of hypothyroidism in women with pathologies of the reproductive system undergoing in vitro fertilization (IVF). The effect of IVF on the functioning of the thyroid gland in women has been shown.*

***Key words:*** *women of reproductive age, hypothyroidism, in vitro fertilization.*

**Цель:** изучить влияние контролируемой гиперстимуляции яичников при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) на функцию щитовидной железы.

Разработка и распространение в клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – значимое достижение репродуктологии, приводящее к грандиозным успехам в лечении бесплодия. Несмотря на это в сфере репродуктологии, распространенность бесплодия остается достаточно высокой и составляет 10-15% [13]. 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 [10].

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) продолжают занимать первое место в структуре эндокринной патологии и встречаются в 5-10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [22].

Регуляция женской репродуктивной системы является одним из наиболее важных действий гормонов щитовидной железы. Адекват-

ная выработка гормонов щитовидной железы необходима для нормальной менструальной функции и фертильности, а также для успешного поддержания беременности. Взаимосвязь между репродуктивной недостаточностью и заболеваниями щитовидной железы особенно актуальна и привлекает внимание во всем мире.

В практике эндокринолога наиболее частой тиреоидной патологией являются гипотиреоз, узловые образования ЩЖ и тиреотоксикоз. По данным Vissenberg R. et al. (2015) среди женщин репродуктивного возраста выявляемость явного гипотиреоза составляет 0,2-2%, субклинического – 5-10%, носительства антител к тканям ЩЖ без нарушений ее функции – 8-14% [24].

В настоящее время хорошо изучено негативное влияние нарушений функции ЩЖ на прогноз наступления и течения спонтанной беременности. Некоторые исследования показывают, что у женщин с гипотиреозом фертильность ниже, чем у нормальных женщин, и если даже наступает беременность, рожденные дети имеют риск снижения уровня IQ (коэффициент интеллекта), способностей к обучению и нейропсихологические проблемы [21].

При беременности патология щитовидной железы ухудшается с частотой в 6 раз, поэтому беременность рассматривается как фактор риска развития заболеваний щитовидной железы. Гипотиреоз при беременности может привести к повышенному риску преждевременных родов, абортов и внутриутробной гибели плода, которые связаны с материнской заболеваемостью [20]. Во время беременности мать и плод испытывают большой физиологический стресс. Физиология щитовидной железы изменяется во время беременности, что помогает подготовить материнскую щитовидную железу к выполнению метаболических требований. ЩЖ плода начинает адекватно функционировать лишь с 15-16 недели беременности и практически все первую половину беременности развитие плода критически зависит от полноценности функции ЩЖ матери [11].

Изменение уровня эстрогена в сыворотке крови во время беременности оказывает глубокое физиологическое влияние на функцию щитовидной железы. Выработка гормона щитовидной железы увеличивается примерно на 50% во время беременности как нормальная физиологическая реакция [9].

Функциональный резерв щитовидной железы недостаточен у женщин с гипотиреозом, получающих левотироксин (L-T4), и им необходимо увеличить дозу лекарства для поддержания нормальной функции щитовидной железы во время беременности. Контролируемая стимуляция яичников является стандартным компонентом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое способно индуцировать сверхфизиологический уровень эстрадиола в сыворотке крови матери и может оказывать большее влияние на функцию щитовидной железы, чем естественное зачатие [15,19]. Несколько исследований показали, что ЭКО оказывало влияние на уровень ТТГ в сыворотке крови у женщин с гипотиреозом, получавших L-T4 [4]. Предполагаемый механизм включает повышение уровня тиреоидсвязывающего глобулина, определяемого по супрафизиологическому уровню сывороточного эстрадиола (E2) уровни, которые снижают уровень свободных гормонов щитовидной железы и, в свою очередь, вызывают обратное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови [5]. Более того, большинство доказательств показывает, что субклинический гипотиреоз оказывает негативное влияние на исход ЭКО [23] так как, гормоны щитовидной железы играют потенциальную паракринную и интракринную роль на уровне матки через рецепторы щитовидной железы, присутствующие в этих тканях. В частности, они могут влиять на ангиогенез эндометрия и иммунную функцию. На этом основании можно предположить, что дисфункция оси щитовидной железы может изменять эти механизмы и, как следствие, негативно влиять на процесс имплантации эмбриона при беременностях, зачатых как естественным путем, так и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Однако, можно ли ослабить это негативное влияние при лечении L-T4, преимущества строго контролируемого уровня ТТГ перед ЭКО все еще неизвестны [17, 18].

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 [7,14]. Тогда как при применении специфичных для популяции и триместра беременности нормативных значений ТТГ распространенность субклинического гипотиреоза составляет только 2–4% [1]. 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.

На прегравидарном этапе ключевым вопросом в диагностике субклинического гипотиреоза является применение корректных референсных значений. Поэтому в 2017 г. American Thyroid Association (ATA) пересмотрела свои рекомендации и предлагает рассчитывать специфические для популяции, триместра беременности нормативные значения ТТГ, а при отсут-

ствии их рекомендует использовать значение 4,0 мЕд/л в качестве верхней границы ТТГ [3].

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 [18]. 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 [16].

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 [6].

Аналогичными результаты были у Huang Ning et al., но наблюдалась значительно более высокая частота преждевременных родов у женщин с ТТГ <2,5 мМЕ / л по сравнению с женщинами с ТТГ ≥ 2,5 мМЕ / л, и эта разница существовала после корректировки на возраст, ИМТ, положительный уровень антител к щитовидной железе и протоколы ЭКО [12].

Chai et al. в 2014 г. [8] и Zhuang et al. в 2017г. [26], 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.

Противоречивые результаты были у Zhou D. et al., которые обнаружили, что коэффициент живорождения имел статистически значимую разницу у женщин, когда их уровень ТТГ составлял более или менее 3 мМЕ/л. В группе с ТТГ ≤3 мМЕ/ л частота живорождений была выше, чем в группе с ТТГ> 3 мМЕ /л, в то же время не было выявлено существенной разницы между частотой ранних выкидышей и частотой ранних клинических беременностей. Не было различий в исходах беременности, когда порог ТТГ составлял 3,5 или 4 мМЕ/л, и не было обнаружено связи между уровнями ТТГ и клиническими исходами беременности у пациенток, перенесших ЭКО [25].

Abdul Karim et al. в своем исследовании подтвердили значительное повышение уровня ТТГ при стимуляции суперовуляции (ССО). Но данные изменения функции ЩЖ не влияли на частоту наступления беременности (ЧНБ) и частоту ранних репродуктивных потерь [2].

По данным мета-анализа, проведенного 2021г. Andrea Busnelli et al. у женщин, ранее получавших лечение от гипотиреоза факт повышения уровня ТТГ после проведения протоколов ЭКО имел особое значение. Уровень ТТГ в сыворотке крови у женщин, получавших лечение от гипотиреоза показало значительное повышение во время теста на беременность после ССО. А также у небеременных женщин, получавших лечение от гипотиреоза, изменение уровня ТТГ сохранялось и после цикла ЭКО. В частности, через 3 месяца после ССО наблюдалось повышение порогового значения уровня ТТГ (2,5 мМЕ / л) у 51% испытуемых.

В 2021 г. проведен крупный мета-анализ, в который вошли пациентки с показателем ТТГ менее 2,5 мЕд/л, эутиреодные и получавшие терапию LT4 по поводу гипотиреоза. Концентрацию ТТГ исследовали до проведения протокола ЭКО и через 2-3 недели после переноса эмбрионов (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 [2].

Таким образом, после ВРТ следует строго контролировать функцию щитовидной железы и, при необходимости, оперативно корректировать терапию LT4 [5].

По данным ретроспективного исследования Yi-Ting Chen et al. (2023) при непереносимости стандартных доз L-T4 при субклиническом гипотиреозе, можно использовать сверхнизкие дозы (25 мкг/сут) до зачатия и во время беременности женщин, акушерские и неонатальные результаты были сопоставимы с таковыми у беременных с эутиреоизом.

На основе вышеизложенных данных, следует отметить, что женщины прошедшие курс ЭКО должны быть под строгим динамическим наблюдением, из-за нефизиологических повышений концентрации стероидных гормонов, вырабатываемых гиперстимулированными яичниками и на ранних сроках беременности и сопровождается повышенной частотой осложнений (синдрома гиперстимуляции яичников, многоплодия, ранних репродуктивных потерь). Не исключено, что выраженная гормональная нагрузка, связанная с контролируемой овариальной гиперстимуляцией, использованием пре-

паратов аналогов гонадотропин релизинг гормонов (Гн-РГ), эстрогенов и прогестерона может неблагоприятно отразиться на функции ЩЖ, особенно у женщин с тиреоидной патологией.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шилова, Е. С. Диагностика и лечение субклинического гипотиреоза при планировании и во время беременности: современный подход к проблеме // Проблемы эндокринологии. – 2020 – Т. 66. – № 6. – С. 65-73. doi: https://doi.org/10.14341/probl12687.

2. 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 PMID: 28447444.

3. 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.

4. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, et al. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. Thyroid. 2014;24(11):1650–5. PMID: 25089619.

5. Busnelli A. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and metaanalysis / 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.

6. 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.

7. 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. 108

8. 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

9. De Groot L, Abalovich 9, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8):2543–65. PMID: 22869843.

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

11. Glinoer, D. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinmia on the progeny Text. / D. Glinoer, F. Delange // Thyroid. 2000. - Vol. 10. - P. 871-887. Online. 2003. - Vol. 6. - P. 244-256.

12. Huang N, Chen L, Lian Y, Chi H, Qiao J. Impact of thyroid-stimulating hormone levels after controlled ovarian hyperstimulation on *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in women with fresh embryo transfer: a prospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 29; 14: 1159991. doi: 10.3389/fendo.2023.1159991. PMID: 37705573; PMCID: PMC10496015.

13. 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.

14. 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.

15. Meng Y, Lv PP, Ding GL, et al. High maternal serum estradiol levels induce dyslipidemia in human newborns via a hepatic HMGCR estrogen response element[J]. Sci Rep. 2015; 5: 10086. Published online 2015 May 11. PMCID: PMC4426719.

16. 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.

17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline[J]. Fertil Steril. 2015;104(3):545–53. PMID: 26239023.RCTs[J]. Hum Reprod Update. 2013; 19 (3): 251–8. PMID: 23327883.

18. 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.

19. Reinblatt S, Herrero B, Correa JA, et al. Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted

reproductive technology[J]. J Assist Reprod Genet. 2013; 30(10):1347–52. PMCID: PMC3824851.

20. Sahay RK, Nagesh VS. Hypothyroidism in pregnancy. Indian J Endocrinol Metab 2012; 16: 364-70.

21. Tudosa R, Vartej P, Horhoianu I, Ghica C, Mateescu S, Dumitrache I. Maternal and fetal complications of the hypothyroidism-related pregnancy. Maedica (Buchar) 2010; 5: 116-23.

22. Tuohy, V.K. Autoimmunity and premature ovarian failure Text. / V.K. Tuohy, C.Z. Altuntas // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007. - Vol. 19. - P. 366-369.

23. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. Hum Reprod Update. 2013; 19(3): 251–8. PMID: 23327 883.

24. 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.

25. Zhou D, Deng H, Xia M, Li R, Ye H. The relationship between TSH levels and clinical pregnancy outcomes for patients who undergo in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a retrospective study. Transl Pediatr. 2022 Aug;11(8):1301-1310. doi: 10.21037/tp-22-79. PMID: 36072544; PMCID: PMC9442199.

26. 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.