

© МОВСЕСЯН М.Х., ТОРОСЯН А.О., 2017

УДК 618.396-039.41-092:612.015.017.1

**Мовсесян М.Х., Торосян А.О.**

## **ВЗАИМООТНОШЕНИЯ АНТИТЕЛ К ТИРЕОПЕРОКСИДАЗЕ И ТИРЕОГЛОБУЛИНУ С СИСТЕМОЙ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА ЧЕЛОВЕКА И ИХ РОЛЬ В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Мовсесян Марина Хажаковна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [movmarin@mail.ru](mailto:movmarin@mail.ru);  
Торосян Айарпи Овсеповна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: [dr.arev@gmail.com](mailto:dr.arev@gmail.com)

*В обзоре представлены сведения относительно взаимосвязи аутоиммунных нарушений со стороны щитовидной железы с невынашиванием беременности. Установлено, что при наличии у женщин антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) частота невынашивания беременности увеличивается в два раза по сравнению с таковой при отрицательных показателях АТ-ТПО. Рассмотрены различные патогенетические теории влияния АТ-ТПО и антител к тиреоглобулину на особенности течения беременности.*

**Ключевые слова:** беременность; невынашивание беременности; щитовидная железа; антитела к тиреоидной пероксидазе; антитела к тиреоглобулину.

**Для цитирования:** Мовсесян М.Х., Торосян А.О. Взаимоотношения антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину с системой хорионического гонадотропина человека и их роль в невынашивании беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(2): 131—136. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-131-136>

**Movsesyan M.Kh., Torosyan A.O.**

## **INTERRELATIONSHIPS OF ANTIBODIES TO THYROPEROXIDASE AND THYREOGLOBULIN AND THE SYSTEM OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND THEIR ROLE IN MISCARRIAGE**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*In a review there is provided information concerning the relationship between thyroid autoimmune disorders and miscarriage. In the presence of antibodies to thyroid peroxidase (AT-TPO) in the female patient, the incidence rate of miscarriage was established to increase twice if compared to that in negative indices of AT-TPO. There are considered various pathogenetic theories of the impact of AT-TPO and antibodies to thyroglobulin on the features of the course of pregnancy.*

**Keywords:** pregnancy; miscarriage of pregnancy; thyroid; antibodies to thyroid peroxidase; antibodies to thyroglobulin.

**For citation:** Movsesyan M.Kh., Torosyan A.O. Interrelationships of antibodies to thyroperoxidase and thyreoglobulin and the system of human chorionic gonadotropin and their role in miscarriage. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*, Russian journal. 2017; 4(2): 131—136. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-131-136>

For correspondence: Marina Kh. Movsesyan, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [movmarin@mail.ru](mailto:movmarin@mail.ru); Aiarp O. Torosyan, 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: [dr.arev@gmail.com](mailto:dr.arev@gmail.com)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 12.04.2017

Accepted 17.04.2017

Одной из наиболее сложных в лечении и социально значимых проблем современной медицины является невынашивание беременности, частота которого растет с каждым годом. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке от зачатия до 37 нед называется невынашиванием, а прерывание беременности на сроке 28—37 нед — преждевременными родами [1, 2]. По данным ВОЗ, частота невынашивания беременности составляет около 20—25% [3].

Среди множества причин невынашивания беременности выделяют анатомические, генетические, инфекционные, иммунологические и гормональные. Последние являются одними из наиболее частых, особенно в I триместре беременности, когда большую роль играет желтое тело. Эндокринные нарушения могут носить как первичный характер, так и являться следствием

действия других факторов, т. е. быть вторичными [3—5]. Однако, несмотря на полиэтиологичность, причины невынашивания беременности в 50% случаев остаются неясными [5].

С давних времен существуют предположения, что аутоиммунные нарушения со стороны щитовидной железы могут играть роль в развитии невынашивания и преждевременных родов [2]. Первыми, кто доказал эту связь, были американские ученые А. Stagnaro-Green и соавт. (1990 г.) [2, 5—7]. Изначально исследование проводилось с целью выявить причины и частоту возникновения послеродового тиреоидита у женщин с аутоиммунитетом к щитовидной железе, однако ввиду того, что у многих пациенток наблюдался выкидыш в ходе работы, исследователи предположили наличие связи между концентрацией антител к тиреоидной перокси-

дазе (АТ-ТПО) у женщин и невынашиванием беременности. С тех пор проведено множество исследований, которые подтвердили наличие этой ассоциации [2, 5, 7]. Учёные изучали женщин, не имеющих отклонений в функции щитовидной железы, и пациенток с эутиреозом, которые имели в анамнезе повторные случаи невынашивания или у которых случалось преждевременное прерывание беременности, по сравнению со здоровой контрольной группой [7]. Корреляция между частотой возникновения выкидышей, преждевременных родов и наличием АТ-ТПО была доказана A. Stagnaro-Green, Takashi, D. Glinoe, R. Negro, W.H. Kutteh и многими другими. У АТ-ТПО-положительных (АТ-ТПО+) женщин частота неблагоприятных исходов была в два раза выше, чем у АТ-ТПО-отрицательных (АТ-ТПО-) [7—11]. Например, итальянские ученые показали в своих исследованиях, что титры АТ-ТПО и АТ-ТГ (антитела к тиреоглобулину) были сравнительно выше у женщин, которые имели в анамнезе 3 и более случаев выкидышей, т. е. привычное невынашивание [5, 7]. Интересно, что в своих работах М. Меена и соавт. выявили ассоциацию между индексом массы тела (ИМТ) и наличием АТ-ТПО, причем у АТ-ТПО+ женщин ИМТ был сравнительно выше [10].

Все эти многочисленные исследования доказывают корреляцию между уровнем аутоантител и частотой невынашивания беременности, но ни одно из них с точностью не может подтвердить их патофизиологическую роль и то, каким образом эти антитела влияют на исходы беременности. Существует несколько гипотез, объясняющих, каким образом это может происходить.

Согласно первой версии, у женщин с высокими титрами анти тиреоидных антител в сыворотке наблюдается снижение функционального резерва щитовидной железы, что может привести к увеличению концентрации циркулирующих гормонов в крови. В частности, не так давно R. Negro и A. Stagnaro-Green выявили закономерность повышения концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови у АТ-ТПО+ женщин [4, 6, 8, 11].

Различают ТТГ-зависимый тип, при котором увеличение концентрации гормона в крови способствует выходу и активации естественных киллеров (NK-клеток) вместе с ИЛ-2, которые могут быть ответственны за невынашивание беременности [2, 12].

Также есть сведения, что гормоны щитовидной железы могут непосредственно влиять на ангиогенный фактор роста и продукцию цитокинов, так же как и на пролиферацию трофобласта и его инвазию [2, 4].

Ginoer предлагает другую гипотезу. Он считает, что наличие аутоиммунных нарушений со стороны щитовидной железы приводит к тому, что беременность у таких женщин наступает в более позднем возрасте, что, как известно, увеличивает риски возникновения выкидышей. Эту идею пытались объяснить и бразильские ученые S. Netto и M. Coeli. В своих исследованиях они пришли к выводу, что у АТ-ТПО+ женщин старше

35 лет случаи выкидышей бывают чаще, чем у группы женщин АТ-ТПО+, но моложе 35 лет [6—8, 13]. Однако эта теория до сих пор остается спорной. Так, некоторые авторы полагают, что увеличение частоты выкидышей у женщин, положительных к тиреоидным антителам, не может быть объяснено таким фактором, как разница в возрасте [2].

Частое присутствие аутоантител к щитовидной железе при некоторых нетиреоидных аутоиммунных заболеваниях поддерживает гипотезу об общей дисфункции иммунной системы. Исходя из этого, сделали вывод, что АТ-ТПО могут выступать в качестве вторичных маркеров наличия более системного аутоиммунного заболевания в организме матери, которое в свою очередь и является главной причиной возникновения выкидышей, преждевременных родов и послеродовых осложнений. Выявлено, что в 45% случаев у женщин с системной красной волчанкой в сыворотке выявляются АТ-ТПО [2, 6, 7, 10, 13].

Есть сообщения, что аутоиммунные процессы в щитовидной железе могут участвовать в нарушении репродуктивной функции за счет возникающего иммунного дисбаланса. Проведено исследование, целью которого было изучить связь между функцией щитовидной железы, иммунным статусом, тиреоидными антителами и их взаимосвязь с Т-, В-лимфоцитами и NK-клетками. При этом выявлено статистически значимое снижение числа (в %) цитотоксических Т-лимфоцитов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению с таковым у женщин без аутоиммунных нарушений с привычным невынашиванием в анамнезе. В то же время отношение Т-хелперов к цитотоксическим Т-лимфоцитам у них было значительно повышено. Эти результаты могут быть еще одним объяснением неблагоприятных исходов беременности у женщин с аутоиммунными тиреоидными нарушениями и с привычным невынашиванием в анамнезе [14].

Относительно NK-клеток нужно отметить, что не так давно китайские ученые выявили их функциональные альтерации, наблюдаемые при аутоиммунном тиреоидите Хашимото и болезни Грейвса. Выдвинуто предположение, что они могут быть другим объяснением невынашивания неизвестной этиологии [6].

Авторы некоторых работ предполагают, что тиреоидные аутоантитела могут служить предикторами Т-клеточной дисфункции. У женщин с низкой фертильностью, положительных к аутоантителам, обнаружено повышение популяции Т-клеток в эндометрии и интерферона-гамма, снижение числа ИЛ-4 и ИЛ-10. Исходя из этого, был сделан вывод, что активированные Т-клетки в матке секретируют цитокины, которые и влияют на благоприятные исходы беременности. Кроме того, исследователи выдвинули предположение, что у АТ-ТПО+ женщин активируется система поликлональных В-лимфоцитов, а также увеличивается количество естественных киллеров, которые и оказывают влияние на ткани плаценты и трофобласта,

тем самым приводя к выкидышу или внутриутробной гибели плода [7, 15].

Для того чтобы выявить, что первостепенно играет роль в невынашивании: активация поликлональных антител или дисфункция в системе Т-клеток, исследователи решили оценить профиль органоспецифических и неорганоспецифических антител у пациенток с привычным невынашиванием беременности. Полученные данные позволили заключить, что ассоциация между уровнем тиреоидных антител и исходами беременности может быть независима от числа других неорганоспецифических антител и ее нельзя объяснить только лишь активацией поликлональных лимфоцитов. Например, доказано, что антикардиолипиновые антитела играют роль в невынашивании беременности на поздних сроках, тогда как тиреоидные антитела в большинстве случаев влияют на I триместр беременности [7].

Y. Shoenfeld утверждал, что репродуктивные отклонения больше связаны с присутствием антифосфолипидных антител, чем с активацией поликлональных лимфоцитов. В дальнейшем аутоиммунные нарушения в репродуктивной системе, не связанные с наличием антифосфолипидных антител, объединили под термином «аутоиммунный репродуктивный синдром» (RAFS) [7].

Несмотря на все эти доказанные факты, версия об иммунологической дисфункции до сих пор остается объектом дискуссий. Кроме того, остается недоказанной эффективность внутривенного введения иммуноглобулинов. Выявлено, что такое лечение повышает частоту живорождения, но не влияет на частоту выкидышей [15].

Есть мнения, что тиреоидные антитела могут напрямую воздействовать на исходы беременности путем связывания с поверхностью яйцеклетки или эндометрия и тем самым оказывать влияние на развитие плодного яйца и его имплантацию [15].

Тиреоидные антитела, в особенности антитела к тиреоглобулину, также обладают способностью связывать плацентарные и трофобластные антигены, а антитела к тиреотропному гормону напрямую блокируют рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ) в желтом теле, тем самым снижая секрецию прогестерона — главного гормона беременности [13].

Во время беременности повышенная потребность в гормонах щитовидной железы восполняется стимуляцией щитовидной железы хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) за счет его родства к рецептору ТТГ (рТТГ). Резкое увеличение концентрации ХГЧ на ранних сроках беременности приводит к увеличению содержания свободного тироксина (свТ4) и последующему снижению концентрации ТТГ [12, 16].

T.I.M. Korevaar и соавт. предположили, что наличие АТ к ТПО может препятствовать гестационной стимуляции щитовидной железы ХГЧ, что проявляется ослаблением взаимосвязи ХГЧ со свТ4 и ТТГ во время беременности. Это в свою очередь может лежать в основе

развития неблагоприятных исходов беременности. Авторы исследовали связь ХГЧ с функцией щитовидной железы у АТ-ТПО+ и АТ-ТПО- женщин на ранних и поздних сроках беременности и пришли к заключению, что у АТ-ТПО+ женщин ХГЧ не ассоциируется со свТ4 и ТТГ в отличие от доказанной выраженной ассоциации ХГЧ со свТ4 и ТТГ у АТ-ТПО- женщин. Это различие свидетельствует о том, что наличие АТ к ТПО связано с нарушением реакции щитовидной железы на стимуляцию ХГЧ. Тем не менее патофизиологический механизм, лежащий в основе этой ассоциации, еще предстоит выяснить [16].

Мониторинг уровня свТ4 во время беременности может быть чувствительным методом выявления женщин с относительной дисфункцией щитовидной железы (т. е. относительно низким уровнем свТ4 по отношению к ХГЧ), в частности для АТ-ТПО+ женщин. Однако, учитывая, что концентрация ХГЧ достигает пика на ранних сроках беременности и большинство женщин посещают женскую консультацию во время или после этого периода скорее всего не будет возможности своевременно начать лечение. Разработка теста для стимуляции щитовидной железы до беременности может помочь выявить АТ-ТПО+ женщин, которые подвержены риску развития дисфункции щитовидной железы во время беременности. Такой тест позволит своевременно начать лечение уже на этапе планирования беременности [12, 16].

Аутоантитела к щитовидной железе блокируют рецепторы к ТТГ и могут ингибировать через перекрестные реакции действие ХГЧ на желтое тело. Это торможение может привести к снижению уровней прогестерона и эстрогена, имеющих важное значение для поддержания и благоприятного течения беременности в I триместре [17].

ХГЧ является членом семейства гликопротеиновых гормонов наряду с ЛГ, фолликулостимулирующим гормоном и ТТГ. Все члены этого семейства имеют общую  $\alpha$ -субъединицу, нековалентно связанную с гормон-специфичной  $\beta$ -субъединицей; значительная степень сходства присутствует и в  $\beta$ -субъединице. Шарнирная область — ключевая область в модуляции белок-белковых взаимодействий у рецепторов к лютеинизирующему гормону (рЛГ), к ХГЧ (рХГЧ) и рТТГ схожа.

Хотя взаимодействие гормон-рецептор, как правило, весьма специфично, перекрестные реакции между ХГЧ, ТТГ и их рецепторами описаны в литературе.

Гликопротеиновые рецепторы образуют подсемейство, в котором наблюдается значительное структурное сходство. Предполагается, что перекрестная реакция между ХГЧ, ТТГ и их рецепторами происходит за счет тиреотропного действия ХГЧ во время беременности. Если ТТГ может активировать рЛГ и рХГЧ, значит, аутоантитела к рТТГ могут связываться с рЛГ и рХГЧ и блокировать их в желтом теле через аналогичный процесс перекрестной реакции. Это торможение снижает продукцию стероидных гормонов, что может

привести к самопроизвольному выкидышу. Если ТТГ может при определенных обстоятельствах активировать рЛГ и рХГЧ, то тиреоидные аутоантитела могут также связываться с этими рецепторами посредством перекрестных реакций. В этом случае связывание может привести к ингибированию рЛГ и рХГЧ, затрудняя таким образом действие ХГЧ на свои рецепторы, расположенные в желтом теле. Для проверки данной гипотезы клинически необходимо провести проспективное исследование, в которое будут включены женщины сразу после подтверждения беременности. Вывод будет строиться на основе измерения титра АТ к рТТГ и прогестерона в крови [12].

Если эта гипотеза желтого тела подтвердится, она может иметь важное клиническое значение, так как позволит выявлять беременных высокого риска в первом же триместре беременности и понять роль ХГЧ и прогестерона в профилактике выкидышей.

Существует мнение, что лечение левотироксином (L-T4) может снизить риски невынашивания беременности [2]. Наличие АТ-ТПО у женщин с привычным невынашиванием ассоциировано с более низким коэффициентом рождаемости по сравнению с женщинами АТ-ТПО-, тогда как у получавших лечение L-T4 этот показатель не отличался от такового у здоровых женщин [18].

Исследование Vaquero и соавт. показало, что прерывание беременности у АТ-ТПО+ женщин больше связано не с наличием аутоиммунного процесса, а с минимальной дисфункцией щитовидной железы. Поэтому лечение L-T4 было значительно эффективнее по сравнению с внутривенным введением Ig [8].

Два рандомизированных исследования, включающих в общей сложности 187 АТ-ТПО+ женщин с нормальной функцией щитовидной железы, оценили влияние лечения L-T4 на исходы беременности. После объединения результатов авторы выявили снижение относительного риска выкидышей на 52%. Они сделали вывод, что лечение L-T4 может восполнить относительный дефицит гормонов щитовидной железы и повлиять как на общую регуляцию иммунной системы, так и местно на трансплацентарный барьер [4]. Учитывая, что потенциальная польза перевешивает потенциальные риски, рекомендуется проводить заместительную терапию L-T4 у АТ-ТПО+ женщин с субклиническим гипотиреозом [19]. R. Negro и J.H. Mestman, несмотря на отсутствие доказательной базы, также считают лечение L-T4 оправданным [20].

Всем женщинам с эутиреозом и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы также следует получать терапию L-T4 для достижения благоприятного материнского и перинатального исхода [19, 21].

Однако для того, чтобы сделать окончательный вывод о роли левотироксина в снижении частоты выкидышей, необходимо провести большое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с живорождением в качестве исхода [2], так как в настоящее

время нет исследований, доказывающих преимущества такого лечения беременных женщин с субклинической недостаточностью щитовидной железы [22].

В январе 2011 г. по результатам рандомизированного испытания было выявлено снижение частоты выкидышей в I триместре беременности на фоне лечения у АТ-ТПО+ женщин с эутиреозом, но продолжительность лечения была слишком короткой, чтобы оценить достоверность результата [19].

L. Chen и соавт. в своем метаанализе настоятельно рекомендуют проводить заместительную терапию L-T4 во время беременности, стремясь получить значение ТТГ на уровне нижней трети нормы. У женщин, планирующих беременность, также следует добиваться этого целевого значения [23].

Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде Американской тиреоидной ассоциации, существует недостаточно доказательств, чтобы быть «за» или «против» терапии L-T4 или проведения внутривенной иммуноглобулинотерапии (IVIg) у АТ-ТПО+ женщин с эутиреозом во время беременности [24]. Поэтому необходимо изучить целесообразность терапии L-T4 у АТ-ТПО+ женщин с эутиреозом и лиц с субклиническим гипотиреозом [22].

В дальнейшем следует заняться изучением назначения препаратов селена. Селен — микроэлемент, входящий в состав селензависимых белков в форме 21-й аминокислоты селеноцистеина, имеет важное значение в синтезе гормонов щитовидной железы. По данным нескольких исследований, заместительная терапия селеном (приблизительно 200 мкг в день) снижает уровень АТ-ТПО и повышает качество жизни [25—27]. В связи с этим интересно отметить, что у женщин с неоднократными выкидышами содержание уровня селена в волосах ниже, чем у женщин без выкидышей в анамнезе [25, 26]. Тем не менее назначение селена носит экспериментальный характер и не может пока широко применяться [26, 27].

Научные работы, выполненные за последние годы, выявили много различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе ассоциации уровней АТ-ТПО, АТ-ТГ и невынашивания беременности, однако многие из них до сих пор остаются недоказанными. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти результаты, исследовать потенциальные выгоды скрининга и открыть новые направления в терапии.

Понимание точных патофизиологических механизмов поможет более точно оценить воздействие аутоантител на функциональный резерв щитовидной железы и, следовательно, на ее адаптацию к необходимым изменениям на ранних сроках беременности. Это позволит выработать четкие критерии диагностики, на основании которых можно будет своевременно диагностировать патологию и назначить лечение, а главное, избежать неблагоприятных исходов беременности, что является ко-

нечной целью исследований роли аутоантител к щитовидной железе в невынашивании беременности.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мандрыкина Ж.А. Ранние эмбриональные потери. Возможные этиологические факторы: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
2. Thangaratinam Sh., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *Br. Med. J.* 2011; 342 (7806): d2616.
3. Бескровный С.В., Гайворонских Д.И., Долгов Г.В., Комаревцева Л.Н., Тышкевич О.В. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012; 4(40): 284-8.
4. Haixia Liu, Zhongyan Shan, Chenyan Li, Jinyuan Mao. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid.* 2014; 24 (11): 1642-9.
5. Stagnaro-Green A., Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 18: 167-81.
6. Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease-associated pregnancy loss. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2010; 39 (3): 176-84.
7. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 45(2): 72.
8. Sieiro Netto L., Coeli M.C., Micmacher E., Da Costa M.S., Nazar L. et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004; 52: 312-6.
9. Перминова С.Г. Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2011; 7 (4): 44-50.
10. Meena M., Chopra S., Vanita Jain, Nee lam Agg. The effect of anti-thyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(9): QC04-7.
11. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Thyroid Antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): E920-4.
12. Hui He, Shuang Jing, Fei Gong, Yue Qiu Tan, Guang Xiu Lu, Ge Lin. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. *Taiw. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55 (2): 159-65.
13. Ticconi C., Giuliani E., Veglia M., Pietropolli A., Piccione E., Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 452-9.
14. Chunyu Huang, Peiyan Liang, Lianghui Diao, Cuicui Liu, Xian Chen, Guangui Li et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity t cells in women with repeated implantation failure. *Intern. J. Environment. Res. Publ. Hlth.* 2015; 12: 10352-61.
15. Korevaar T.I.M., Steegers E.A.P., Pop V.J., Broeren M.A., Chaker L., de Rijke Y.B. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to hCG: two population-based prospective cohort studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (1): 69-77.
16. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzis B.C., Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. *Med. Hypoth.* 2009; 73: 1060-2.
17. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Negro R., Tarlatzis B.C. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 643-52.
18. Vissenberg R., Fliers E., van der Post J.A.M., van Wely M., Bisschop P.H., Goddijn M. Live-birth rates in women with recurrent miscarriage and thyroid peroxidase antibodies. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(2): 132-5.
19. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H. 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.
20. Negro R., Mestman J.H. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 927-43.
21. Lata K., Dutta P., Sridhar S., Rohilla M., Srinivasan A., Prashad G.R.V. et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr. Connect.* 2013; 2: 118-24.
22. Nazarpour S., Tehrani F.R., Simbar M., Azizi F. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015; 13 (7): 387-96.
23. Chen L., Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2011; 74: 513-9.
24. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011; 21 (10): 1081-125. Doi: 10.1089/thy.2011.0087
25. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 751-5.
26. Пруммель М., Вирсинга В. Невынашивание беременности: могут ли быть виноваты антитела к ТПО? (пер. с англ.). *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2006; 2 (4): 52-4.
27. Bhattacharyya R., Mukherjee K., Das A., Biswas M.R., Basunia S.R., Mukherjee A. Anti-thyroid peroxidase antibody positivity during early pregnancy is associated with pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6 (2): 402-5.

#### REFERENCES

1. Mandrykina Zh.A. *Early Embryonic Loss. Possible Etiological Factors: Diss.* Moscow; 2010. (in Russian)
2. Thangaratinam Sh., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: metaanalysis of evidence. *Br. Med. J.* 2011; 342 (7806): d2616.
3. Beskrovnyy S.V., Gayvoronskikh D.I., Dolgov G.V., Komarevtseva L.N., Tyshkevich O.V. Pathogenetic approaches to the prevention and therapy of various forms of hormonal miscarriage of early pregnancy. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 4(40): 284-8. (in Russian)
4. Haixia Liu, Zhongyan Shan, Chenyan Li, Jinyuan Mao. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid.* 2014; 24 (11): 1642-9.
5. Stagnaro-Green A., Glinioer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 18: 167-81.
6. Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease-associated pregnancy loss. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2010; 39 (3): 176-84.
7. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2001; 45(2): 72.
8. Sieiro Netto L., Coeli M.C., Micmacher E., Da Costa M.S., Nazar L. et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004; 52: 312-6.
9. Perminova S.G. Pathology of the thyroid gland in women with infertility. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2011; 7 (4): 44-50. (in Russian)
10. Meena M., Chopra S., Vanita Jain, Nee lam Agg. The effect of anti-thyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10(9): QC04-7.
11. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(6): E920-4.
12. Hui He, Shuang Jing, Fei Gong, Yue Qiu Tan, Guang Xiu Lu, Ge Lin. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: A meta-analysis. *Taiw. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 55 (2): 159-65.
13. Ticconi C., Giuliani E., Veglia M., Pietropolli A., Piccione E., Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2011; 66: 452-9.
14. Chunyu Huang, Peiyan Liang, Lianghui Diao, Cuicui Liu, Xian Chen, Guangui Li et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity t cells in women with repeated implantation failure. *Intern. J. Environment. Res. Publ. Hlth.* 2015; 12: 10352-61.
15. Korevaar T.I.M., Steegers E.A.P., Pop V.J., Broeren M.A., Chaker L., de Rijke Y.B. et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal

- response to hCG: two population-based prospective cohort studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (1): 69-77.
16. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzis B.C., Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis. *Med. Hypoth.* 2009; 73: 1060-2.
  17. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis Ch.A., Kolibianakis E.M., Negro R., Tarlatzis B.C. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 643-52.
  18. Vissenberg R., Fliers E., van der Post J.A.M., van Wely M., Bisschop P.H., Goddijn M. Live-birth rates in women with recurrent miscarriage and thyroid peroxidase antibodies. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(2): 132-5.
  19. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H. 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.
  20. Negro R., Mestman J.H. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 927-43.
  21. Lata K., Dutta P., Sridhar S., Rohilla M., Srinivasan A., Prashad G.R.V. et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr. Connect.* 2013; 2: 118-24.
  22. Nazarpour S., Tehrani F.R., Simbar M., Azizi F. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015; 13 (7): 387-96.
  23. Chen L., Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin. Endocrinol.* 2011; 74: 513-9.
  24. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011; 21 (10): 1081-1125. Doi: 10.1089/thy.2011.0087
  25. Prummel M.F., Wiersinga W.M. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150: 751-5.
  26. Prummel M., Wiersinga W. Frequent miscarriages — is TPO, the possible culprit? *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya.* 2006; 2 (4): 52-4. (in Russian)
  27. Bhattacharyya R., Mukherjee K., Das A., Biswas M.R., Basunia S.R., Mukherjee A. Anti-thyroid peroxidase antibody positivity during early pregnancy is associated with pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2015; 6 (2): 402-5.

Поступила 12.04.2017  
Принята к печати 17.04.2017