

## РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОТОКОЛОВ ЭКО/ИКСИ У ЖЕНЩИН С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И НОСИТЕЛЬСТВОМ АНТИТЕЛ К ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

© Г.Х. Сафарян<sup>1</sup>, А.М. Гзгзян<sup>2,3</sup>, Л.Х. Джемлиханова<sup>2,3</sup>, Д.А. Ниаури<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сафарян Г.Х., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А. Результативность протоколов ЭКО/ИКСИ у женщин с субклиническим гипотиреозом и носительством антител к щитовидной железе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 83–94. <https://doi.org/10.17816/JOWD68483-94>

Поступила: 22.05.2019

Одобрена: 27.06.2019

Принята: 12.08.2019

■ В настоящее время хорошо известно, что клинически выраженный гипотиреоз является фактором риска развития бесплодия. Однако роль субклинического гипотиреоза и носительства антител к щитовидной железе в развитии репродуктивных неудач зачастую остается неясной. В данном обзоре приведены современные данные о взаимосвязи субклинического гипотиреоза и/или носительства антитиреоидных антител и процесса репродукции человека, начиная с параметров овариального резерва и заканчивая изменениями иммунологического статуса в организме в целом. В качестве основных показателей результатов лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий рассматривали число полученных ооцитов, частоту оплодотворения, качество эмбрионов, частоту имплантации эмбрионов, частоту наступления клинической беременности на перенос эмбриона, частоту развития ранних репродуктивных потерь и частоту живорождений. Представлены данные об эффектах заместительной терапии на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий, а также тактика обследования и ведения пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством антител в рамках подготовки к экстракорпоральному оплодотворению.

■ **Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз; антитела к тиреоидной пероксидазе; вспомогательные репродуктивные технологии; бесплодие; овариальный резерв; оплодотворение; качество эмбрионов.

## THE EFFICIENCY OF IVF/ICSI PROTOCOLS IN FEMALE SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND THYROID AUTOIMMUNITY

© G.Kh. Safaryan<sup>1</sup>, A.M. Gzgzian<sup>2,3</sup>, L.Kh. Dzhemlikhanova<sup>2,3</sup>, D.A. Niauri<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Safaryan GK, Gzgzian AM, Dzhemlikhanova LKh, Niauri DA. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms – minimization of errors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):83-94. <https://doi.org/10.17816/JOWD68483-94>

Received: May 22, 2019

Revised: June 27, 2019

Accepted: August 12, 2019

■ While overt hypothyroidism is a well-known risk factor for infertility, the association of subclinical hypothyroidism (SCH) or thyroid autoimmunity with reproductive failure has been still not cleared. This literature review focuses on the most current data linking SCH and/or thyroid autoimmunity with human reproduction, starting with the parameters of ovarian reserve and ending with generalized immunological alterations. The main ART outcome measures are as follows: number of oocytes retrieved, fertilization rate, embryo quality, implantation rate, clinical pregnancy rate per embryo transfer, miscarriage rate, and live birth rate. Summary of the information regarding the effect of levothyroxine supplementation on IVF outcome as well as workup and management of women with SCH and thyroid autoimmunity undergoing ART cycles is also presented in this review.

■ **Keywords:** subclinical hypothyroidism; thyroid peroxidase antibodies; assisted reproductive technology; infertility; ovarian reserve; fertilization; embryo quality.

Несмотря на современные достижения в области репродукции человека, распространенность бесплодия в браке остается на стабильно высоком уровне (10–15 %), [1]. В последние годы все чаще привлекает внимание проблема взаимосвязи нарушений репродуктивной функции и аутоиммунных заболеваний, в том числе щитовидной железы. В структуре эндокринной патологии заболевания щитовидной железы занимают первое место, выявляются у 5 % населения в западных странах и среди женщин репродуктивного возраста встречаются в 5–10 раз чаще, чем у мужчин [2]. При бесплодии у женщин наиболее характерным нарушением функции щитовидной железы является гипотиреоз — как явный, так и субклинический на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — хроническое прогрессирующее заболевание, при котором против ткани щитовидной железы развивается аутореактивный процесс с участием всех популяций лимфоцитов, морфологически проявляющийся мононуклеарной инфильтрацией, признаками воспаления и ведущий к постепенному угасанию тиреоидной функции с рядом осложнений. Впервые описанный в 1912 г. японским врачом Хакару Хасимото под названием «лимфоматозный зоб», АИТ в настоящее время приобрел характер социально значимой и глобально распространенной болезни. В России заболеваемость АИТ достигает 45 случаев на 1000 населения, в США с 1997 г. АИТ занимает третье место по распространенности среди аутоиммунных заболеваний. Повсеместно АИТ является самым частым эндокринным заболеванием среди женщин и поражает примерно 5–15 % женщин репродуктивного возраста [2, 3]. В 95 % случаев в крови пациентов определяют диагностически значимые аутоантитела (АТ) против тиреопероксидазы (ТПО), тиреоглобулина (ТГ) и других коллоидных и цитозольных аутоантигенов. Гипотиреоз при АИТ развивается постепенно, протекает медленно, годами, без ярких клинических симптомов и классифицируется на явный гипотиреоз, лабораторными признаками которого служат высокие уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и низкие уровни тиреоидных гормонов, и субклинический гипотиреоз. Последний встречается в популяции значительно чаще, чем клинически выраженный, и характеризуется повышением концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободных тироксина ( $T_4$ ) и трийодтиронина ( $T_3$ ) [3].

Интересно, что среди женщин с бесплодием неясного генеза распространенность АИТ составляет около 10 % [4]. Большинство лабораторий использует в качестве верхней границы нормы для ТТГ значения между 4 и 4,5 мЕд/л, однако по рекомендации American Society for Reproductive Medicine (2015) уровень ТТГ перед вступлением в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) не должен превышать 2,5 мЕд/л [5]. Общая распространенность явного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2 %, субклинического — примерно 5–10 %, носительства антител без нарушения функции железы — 8–14 % среди женщин репродуктивного возраста [6].

Адекватная секреция тиреоидных гормонов чрезвычайно важное условие для нормального функционирования репродуктивной системы женщины. Особенно четко эта зависимость прослеживается при явном гипотиреозе, поскольку подавляется пульсирующий выброс лютеинизирующего гормона, развивается гиперпролактинемия, нарушаются процессы регуляции фолликулогенеза, возникают ановуляция и бесплодие. В то же время все эти процессы достаточно быстро поддаются коррекции, если восстанавливается эутиреоидное состояние [7]. В отличие от выраженного гипотиреоза, субклинический гипотиреоз или изолированное носительство АТ к щитовидной железе часто не диагностируют в связи с отсутствием у пациентов типичных клинических симптомов заболевания.

Влияние субклинического гипотиреоза или носительства АТ к щитовидной железе на женскую фертильность изучали преимущественно у женщин при бесплодии, в том числе среди вступающих в циклы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Согласно исследованию Porre et al. [8] суммарный относительный риск (ОР) по бесплодию и невынашиванию беременности среди женщин с субклиническим гипотиреозом равен 2,1 (95 % ДИ 1,7–2,6;  $p < 0,0001$ ). Согласно этому показателю встречаемость женщин с АИТ среди обращающихся за помощью в клиники по лечению бесплодия достоверно выше по сравнению с общей популяцией. Данная связь особенно четко прослеживается у женщин с сопутствующим синдромом поликистозных яичников (около 25 %) и бесплодием неясного генеза (около 10 %) [4].

Установлена связь между субклиническим гипотиреозом и/или носительством антитиреоидных антител с неблагоприятными аку-

шерскими исходами как при спонтанной, так и при индуцированной беременности, такими как преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, прерывание беременности раннего срока, преждевременные роды и неонатальная смертность [9].

В доступной литературе приведены результаты исследования возможных механизмов влияния субклинического гипотиреоза и изолированного носительства антител к аутоантителам против тиреопероксидазы (АТ-ТПО) и аутоантителам против тиреоглобулина (АТ-ТГ) на состояние репродуктивной системы женщины.

### Влияние на функцию яичников

Клинически выраженный гипотиреоз является хорошо известным фактором риска развития бесплодия, однако изучение потенциальной роли субклинического гипотиреоза или изолированного носительства антител в репродуктивной системе женщин может быть особенно актуальным, когда причина бесплодия неизвестна. Непосредственное значение АИТ широко изучали в исходах циклов ВРТ и индукции овуляции, в то же время исследования, оценивающие при этом параметры овариального резерва, разрозненны и фрагментарны.

Рецепторы к гормонам щитовидной железы в большом количестве присутствуют в тканях органов репродуктивной системы женщины, в том числе в клетках гранулезы и ооцитах [10, 11]. Доклинические исследования свидетельствуют о синергичном с фолликулостимулирующим гормоном активирующем эффекте тиреоидных гормонов на рост и развитие фолликулов, а также на участие в подавлении апоптоза [12, 13]. В экспериментальных исследованиях доказано значительное влияние недостатка гормонов щитовидной железы на овариальный резерв, приводящее к уменьшению количества антральных фолликулов, что частично может быть связано с воздействием на синтазу оксида азота. Мыши с гипотиреозом имеют сниженное количество первичных, растущих и антральных фолликулов [14, 15].

Ученые из Массачусетского университета [7] оценивали взаимосвязи между функциональным состоянием щитовидной железы и носительством антитиреоидных антител и показателем овариального резерва среди женщин с бесплодием неясного генеза. В исследование были включены 436 женщин, у 378 измеряли количество антральных фолликулов (были исключены женщины с числом фолликулов более 20).

По результатам работы среди женщин с бесплодием неясного генеза была выявлена связь между сниженной концентрацией свободного трийодтиронина ( $fT_3$ ) со сниженным количеством антральных фолликулов (непрерывная нелинейная ассоциация,  $p = 0,009$ ). Зависимость между уровнями ТТГ,  $T_4$ , свободного тироксина ( $fT_4$ ) и фолликулярным пулом выявлена не была. Касательно носительства антител, среди женщин с АТ-ТПО отмечено меньшее число антральных фолликулов, то есть менее 8 (среднее расхождение — 2,3 фолликула; 95 % ДИ 3,8–0,5;  $p = 0,01$ ). При этом в общей популяции исследуемых изолированное носительство АТ-ТГ ассоциировалось с более высоким значением количества антральных фолликулов (среднее расхождение — 3,4; 95 % ДИ 1,8–5,1;  $p < 0,001$ ). Однако в группе женщин с бесплодием неясного генеза такой зависимости обнаружено не было. Немаловажно также отметить, что функциональный статус щитовидной железы и присутствие антител не оказывали влияния на уровень фолликулостимулирующего гормона, определенный на 3-й день менструального цикла [7]. Таким образом, авторы указали на прямую зависимость только между концентрацией  $fT_3$  и носительством АТ-ТПО и количеством антральных фолликулов. Отсутствие аналогичной способности у ТТГ и  $fT_4$  позволяет предположить, что яичник женщины в большей степени чувствителен к действию  $T_3$  в связи с наличием в нем монокарбоксилатного переносчика 8-го типа (для  $T_3$ ) и дейодиназы II типа — внутриклеточного фермента, конвертирующего  $T_4$  в более активную форму  $T_3$  [16]. Кроме того, с помощью экспериментальных исследований было доказано, что яичник способен накапливать йод и локально продуцировать  $T_3$  путем наружного дейодирования кольца, который оказывал дозо- и времязависящий эффект на доступность местного эстрогена [17].

Существуют теории относительно влияния антитиреоидных антител на количество антральных фолликулов. Во-первых, носительство АТ-ТПО может сопровождаться снижением функции щитовидной железы и развитием гипотиреоза (явного или субклинического), что может привести, например, к нарушениям ранних стадий развития фолликулов. Вместе с тем этот потенциальный механизм кажется маловероятным, поскольку взаимосвязь носительства антител и числа фолликулов оста-

валась неизменной и после медикаментозной коррекции функции щитовидной железы (включая  $fT_3$ ). Во-вторых, аутоиммунные тиреопатии могут быть частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома I и II с поражением других эндокринных желез, в том числе в структуре репродуктивной системы, влияющих на фолликулогенез [18]. Интересную теорию предложили Monteleone et al. (2011), согласно которой причиной бесплодия могут служить изменения в структурах фолликулов у женщин с АИТ [19]. АТ-ТГ и АТ-ТПО обнаруживали во всех образцах фолликулярной жидкости среди 14 женщин с АИТ. Более того, была отмечена их четкая корреляция с уровнем сывороточных антител, что указывает на их способность свободно проходить через гематофолликулярный барьер. В контрольной группе из 17 женщин антитела в фолликулярной жидкости не определялись. По мнению авторов, аутоантитела к щитовидной железе могут оказывать прямое цитотоксическое действие на растущий фолликул и негативно влиять на состояние эмбриона за счет непосредственного взаимодействия с антигенами *zona pellucida*, нарушая ее функциональную роль. Действительно, по данным авторов, частота оплодотворения, число эмбрионов оптимального качества и частота наступления беременности были значительно ниже в основной группе относительно группы сравнения. Таким образом, можно предположить, что антитела к щитовидной железе напрямую воздействуют на ткань яичника. Так, после исключения из исследования женщин с установленными причинами сниженного овариального резерва встречаемость носительства АТ-ТПО значительно различалась в группах со сниженным (22,7 %), нормальным (14,0 %) и высоким (10,3 %,  $p = 0,012$ ) овариальным резервом. В группе женщин с идиопатическим бесплодием величина АТ-ТПО достоверно коррелировала с показателем овариального резерва, сниженного по неустановленной причине (низкий — 28,6 %, нормальный — 15,7 %, высокий — 9,5 %,  $p = 0,20$ ) [20].

Michalakakis et al. (2011) пытались выявить связь между субклиническим повышением концентрации ТТГ до начала циклов стимуляции на исходы ВРТ, а также на параметры овариального резерва. Овариальный резерв считали сниженным при повышении уровня фолликулостимулирующего гормона более 14 мМЕ/мл на 3-й день менструального цикла

при наличии менее пяти антральных фолликулов до начала стимуляции или при сниженном ответе яичников в предыдущих циклах стимуляции.

Субклинический гипотиреоз встречался у 23 % женщин испытуемой группы (лабораторные значения ТТГ — 2,5–4,0 мЕД/л). Путем регрессионного мультифакторного анализа установлено статистически значимое повышение частоты сниженного овариального резерва при цифрах ТТГ  $> 2,5$  мЕД/л ( $p = 0,023$ ). Ни у одной из женщин со значением ТТГ  $< 0,4$  мЕД/л не наблюдалось снижения овариального резерва, в то время как у 14 % женщин с субклиническим и у 18 % с явным гипотиреозом овариальный резерв был снижен [21].

Все эти данные свидетельствуют о беспорочном снижении основных параметров овариального резерва у пациенток с АИТ по сравнению с группой женщин без заболеваний щитовидной железы, что, вероятно, обусловлено аутоиммунным генезом данного недуга. Еще более подкрепляет данную теорию исследование ученых из университета Бари (Италия), которые оценили влияние антител против ламинина-1 в сыворотке и фолликулярной жидкости бесплодных женщин с АИТ на созревание ооцитов и результаты ЭКО. Как известно, ламинин-1 является важным компонентом внеклеточного матрикса и необходим для созревания ооцитов (ускоряет формирование полярных телец, эмбриогенез, имплантацию и плацентацию), поэтому вполне закономерно предположение о том, что АТ к ламинину-1 оказывают негативное влияние на самые ранние этапы процесса репродукции, приводя к бесплодию. Авторы впервые получили данные о высоких титрах этих АТ в сыворотках женщин с АИТ (19/44 — 43,2 %) по сравнению с контрольной группой (1/28 — 3,6 %). Выявлена обратная отрицательная связь между числом зрелых ооцитов в метафазе II мейоза и уровнем АТ к ламинину-1 в фолликулярной жидкости (коэффициент корреляции —  $-0,34$ ;  $p = 0,024$  и коэффициент корреляции —  $-0,33$ ;  $p = 0,03$  соответственно). Частота имплантации и клинической беременности были намного ниже в группе пациенток с АИТ (7,9 и 9,1 % соответственно) по сравнению с контрольной группой (23 и 31,1 % соответственно) ( $p = 0,015$  и  $p = 0,03$  соответственно). Таким образом, обнаружен негативный эффект влияния АТ к ламинину-1 с АТ-ТПО при аутоиммунном поражении щитовидной железы на результаты циклов ЭКО [22].

## Качество эмбрионов

Связь функционального статуса щитовидной железы с репродуктивной системой особенно ярко проявляется при индуцированной беременности. Как известно, стимуляция суперовуляции, проводимая в программах ЭКО, сопровождается высокими уровнями эстрогенов в крови. Гиперэстрогения за счет ряда компенсаторных механизмов (повышение синтеза тироксинсвязывающего глобулина в печени, связывание дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов и, как следствие, снижение уровня последних) приводит к повышению уровня ТТГ. Werghofer et al. (2015) предположили, что данная закономерность может отражаться на результатах программ ЭКО. Целью их исследования по типу случай – контроль стало влияние АИТ на качество эмбрионов у женщин со сниженным овариальным резервом, получивших лечение методом ИКСИ [23].

В 88,2 % был использован протокол с микродозами препаратов агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), в 11,2 % — с антагонистами ГнРГ. Эмбрионы описывали в соответствии с критериями D.K. Gardner (2003).

Согласно полученным результатам среди женщин с уровнем ТТГ на верхней границе нормы чаще страдало качество эмбрионов ( $p = 0,013$ ), что подтверждено мультифакторным регрессионным анализом. Тенденция к ухудшению качества эмбрионов была выявлена также у женщин – носительниц АТ-ТПО независимо от уровня ТТГ ( $p = 0,056$ ). Эти данные находят отражение в теории Monteleone et al. (2011) и, что крайне важно, подчеркивают ключевую роль влияния именно антител, а не гипотиреоза на исходы процедур ЭКО/ИКСИ. Тенденция к успешному исходу беременности, наступившей в результате ИКСИ, отмечалась при уровне ТТГ на нижней границе нормы.

Учитывая более низкую частоту наступления клинической беременности (всего 15 %) в группе женщин с положительными анти-тиреоидными антителами и ТТГ > 2,5 МЕ/мл, можно предположить, что при АИТ нарушается не только качество эмбрионов, но и становление иммунной толерантности материнского организма, что вызывает нарушение процесса имплантации эмбриона.

## Эндометрий

Известно, что в эндометрии присутствуют факторы транскрипции ТПС и ТГ, что, возможно, отражается на локальной выработке ти-

роксина. С другой стороны, их наличие делает эндометрий восприимчивым к действию анти-тиреоидных антител. Необходимо также учесть, что рецепторы к ТТГ и тиреоидным гормонам присутствуют в физиологических условиях в эндометрии у женщин и выраженность их экспрессии напрямую зависит от фазы менструального цикла. Исходя из этого, выдвигались теории о том, что в условиях пониженного уровня тиреоидных гормонов может нарушаться пролиферация эндометрия, фазовая трансформация и, как следствие, имплантация эмбриона, что приводит к раннему развитию бластоцисты.

Однако в настоящее время исследований, комплексно оценивающих состояние эндометрия среди женщин с АИТ, очень мало. Так, Kilib et al. (2008) [24] при анализе исходов ЭКО у 69 женщин с бесплодием неясного генеза среди других параметров исследовали толщину эндометрия для оценки его готовности к беременности. Женщины были разделены на три группы: 31 женщина без нарушения функции щитовидной железы и без антител к щитовидной железе, 23 женщины с анти-тиреоидными антителами и субклиническим гипотиреозом и еще 15 женщин с антителами и компенсированным гипотиреозом. Согласно полученным результатам разницы в толщине эндометрия между группами выявлено не было. При этом ультраструктуру эндометрия или наличие в нем иммунокомпетентных молекул не исследовали.

Возможно, что антитела к ткани щитовидной железы оказывают прямое эмбриотоксическое влияние на трофобласт, ограничивая его инвазию и препятствуя нормальному развитию плода. Об этом свидетельствуют результаты экспериментального исследования: у мышей, иммунизированных человеческим ТГ, наблюдалось патологическое иммунное распознавание последнего и плацентарных антигенов АТ-ТГ, что сопровождалось снижением массы плодов и плаценты, приводило к задержке развития беременности [25].

## Клеточный иммунитет

Поскольку АИТ связан с повышенным риском бесплодия, неудачными исходами циклов ЭКО и развитием ранних репродуктивных потерь даже при субклиническом гипотиреозе, ученых волнует вопрос: связано ли это каким-либо образом с изменениями клеточного иммунитета? Исследователи из Венгрии в поисках ответа провели работу, в которой обнаружили увеличение популяции периферических

НК- и НК-подобных клеток в крови женщин с АИТ (носительниц антител — 18 и носительниц субклинического гипотиреоза — 14) по сравнению с контрольной группой (20 женщин). Анализируя пороговую величину уровня этих клеток в развитии репродуктивных неудач, они получили цифру 12–18 %, что соответствует данным других авторов. Более того, в подгруппе женщин с субклиническим гипотиреозом экспрессия на поверхности НК-подобных клеток ингибирующих CD158a-рецепторов была значительно увеличена, а экспрессия активирующих NKG2P-рецепторов — значительно снижена, что указывало на дисбаланс фенотипических и функциональных свойств. Цитотоксические свойства НК-клеток были более выражены в крови женщин с АИТ (в обеих подгруппах) по сравнению со здоровыми женщинами, о чем говорит увеличение экспрессии CD107a, отвечающего за дегрануляцию клеток. Согласно выводам авторов иммунологический статус женщин с АИТ несомненно изменен за счет увеличения числа НК- и НК-подобных клеток, потенциала их цитотоксичности и преобладания проинфламаторных реакций, что отражается на репродуктивном потенциале. Авторы особо подчеркивают, что вышеописанные изменения происходят уже на самых ранних стадиях заболевания, до развития клинических симптомов, когда болезнь может быть обнаружена только при случайном выявлении антитиреоидных антител [26].

### **Результаты протоколов ЭКО/ИКСИ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством антитиреоидных антител**

*Число полученных ооцитов, частота оплодотворения, частота имплантации и частота наступления клинической беременности на перенос эмбриона*

Medenica et al. (2018) [27] оценили особенности протоколов ВРТ среди 52 женщин (26 — с АИТ, 26 — без АИТ). Препараты для стимуляции овуляции выбирали индивидуально, использовали либо длинный протокол с препаратами агонистами ГнРГ, либо короткий протокол с препаратами антагонистами ГнРГ. Из группы женщин с АИТ 20 находились на заместительной терапии тироксином (средняя доза —  $67,49 \pm 29,40$  мкг/сут, средняя продолжительность лечения — 19,5 мес.). Согласно полученным результатам не было выявлено не-

гативного влияния АИТ на число полученных яйцеклеток и на частоту оплодотворения, так как статистически значимая разница данных параметров в сравниваемых группах отсутствовала. Однако частота имплантации эмбрионов была значительно ниже в группе пациенток с АИТ по сравнению с контрольной (21,01 % относительно 31,94 %,  $p = 0,092$ ). При этом частота наступления клинической беременности на перенос эмбриона существенно отличалась в группе с АИТ относительно контрольной (30,8 и 61,5 % соответственно,  $p = 0,026$ ). Путем мультифакторного анализа была еще раз подтверждена отсрочка в наступлении беременности среди женщин с положительными антитиреоидными антителами, несмотря на компенсированное состояние щитовидной железы (ОР 0,036; 95 % ДИ 0,004–0,347;  $p = 0,004$ ).

Аналогичную работу провели Zhong et al. (2012) [28]. Группу испытуемых составили 90 женщин с АИТ (156 циклов ЭКО/ИКСИ). В контрольную группу было включено 1062 женщины без АИТ (1062 цикла ЭКО/ИКСИ, перенос 981 и криоконсервация 81 эмбриона). Стимуляцию во всех случаях проводили препаратами агонистами ГнРГ. Длительность стимуляции, общая доза препаратов для стимуляции и число полученных яйцеклеток существенно не различались между двумя группами. Однако частота оплодотворения (64,3 % относительно 74,6 %,  $p < 0,001$ ), имплантации (17,8 % относительно 27,1 %,  $p < 0,001$ ) и наступления клинической беременности (33,3 % относительно 46,7 %,  $p = 0,002$ ) была значительно ниже в группе пациенток с АИТ по сравнению с контрольной.

На основании данных систематического обзора 9 статей, посвященных исходам циклов ЭКО/ИКСИ среди 4396 женщин – носительниц антитиреоидных антител, Busnelli et al. (2016) показали отсутствие разницы в числе полученных ооцитов (ОР 0,10; 95 % ДИ 0,09–0,29;  $p = 0,28$ ), частоте оплодотворения (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,97–1,27;  $p = 0,13$ ), частоте имплантации (ОР 0,98; 95 % ДИ 0,73–1,32,  $p = 0,91$ ) и в вероятности наступления беременности (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,77–1,06;  $p = 0,22$ ) среди носительниц АТ-ТПО в рамках программ ВРТ по отношению к группе сравнения [29]. Авторы, опираясь на работу Monteleone et al. (2011), считают, что возможной причиной отсутствия разницы в показателях оплодотворения и имплантации между женщинами с АИТ и из контрольной группы стало то, что данный показатель анализировали только в протоколах

ИКСИ, но не в классических протоколах ЭКО. На основании этого они выдвинули теорию о том, что можно именно так обойти негативное влияние антител к щитовидной железе на *zona pellucida* при выборе процедуры ИКСИ.

В 2018 г. Porre et al. провели метаанализ четырех работ, посвященных исходам процедур ИКСИ среди женщин с субклиническим гипотиреозом и носительством антител [4]. Под субклиническим гипотиреозом два автора подразумевали концентрации ТТГ от 2,5 до 4 мМЕ/л, в одном исследовании значения ТТГ составляли от 3 до 4 мМЕ/л. Три автора описывали частоту оплодотворения [30–32], путем метаанализа они не выявили отличий в частоте оплодотворения между сравниваемыми группами (отношение шансов (ОШ) 1,02; 95 % ДИ 0,89–1,16;  $p = 0,09$ ). В двух работах оценивалась частота имплантации [31, 32]. Авторы не обнаружили статистически значимой разницы в изучаемых показателях в группах с АИТ по сравнению с контрольными (ОШ 0,98; 95 % ДИ 0,73–1,32;  $p = 0,92$ ). Частоту наступления клинической беременности на перенос эмбриона описывали все четверо авторов [30–33]. Причем не было выявлено никакого отрицательного воздействия АИТ на данный показатель (ОШ 0,91; 95 % ДИ 0,70–1,18;  $p = 0,94$ ). Обращает на себя внимание, что при анализе выбранных четырех параметров в протоколах ЭКО невозможно сделать однозначного вывода о влиянии на эти параметры носительства антитиреоидных антител и состояния субклинического гипотиреоза.

Так, например, Zhong et al. (2012) утверждают, что АИТ неблагоприятно влияет на частоту оплодотворения, имплантации и наступления клинической беременности [28], в то время как Medenica et al. (2018) не нашли данных, подтверждающих снижение частоты оплодотворения [27], возможно, потому, что в их группе испытуемых некоторым женщинам также проводили процедуру ИКСИ. Предположение Busnelli et al., выдвинутое еще в 2016 г. [29], сегодня кажется вполне разумным, учитывая результаты Porre et al. 2018 г. [4].

#### *Частота развития ранних репродуктивных потерь*

Известно, что риск прерывания беременности повышен среди носительниц АТ-ТПО с компенсированным гипотиреозом как при естественно наступившей беременности, так и в циклах ЭКО. Среди женщин с привычным невынашиванием носительство антител встречается

в 17–30 % случаев [34]. Benhadi et al. (2009) в когортном исследовании 2497 женщин со спонтанной беременностью обнаружили повышенный риск самопроизвольного аборта до 13 нед. беременности, гибели плода и новорожденного при умеренно повышенных значениях ТТГ [35].

Связь между антитиреоидными антителами и невынашиванием беременности до конца не ясна, на этот счет существуют различные гипотезы. Согласно одной из них циркулирующие антитела являются маркерами аутоиммунной генерализованной дисфункции, которая неблагоприятно влияет на имплантацию эмбриона и развитие плода. В то же время присутствие антитиреоидных антител связано с развитием гипотиреоза, приводящего к остановке беременности на ранних сроках вследствие неадекватного ответа железы на физиологичное повышение уровня эстрогенов. В результате концентрация тиреоидных гормонов будет недостаточной для данного срока гестации. С учетом влияния овариальной стимуляции на щитовидную железу, пораженную аутоиммунным процессом, предполагается, что данный эффект еще больше усиливается в рамках ВРТ [29]. Исходя из хорошо известного факта о повышении риска невынашивания беременности у женщин старшего возраста, нельзя не принять во внимание и повышающуюся в связи с возрастом частоту встречаемости АТ к щитовидной железе, достигающую максимума после 40 лет [29].

Zhong et al. (2012) показали, что риск развития самопроизвольного аборта раннего срока после ЭКО был значительно выше в группе пациенток с АИТ относительно контрольной (26,9 и 11,8 % соответственно,  $p = 0,002$ ). Однако серьезным недостатком в их работе стало отсутствие данных о средних значениях ТТГ до начала циклов стимуляции [28].

Thangaratnam et al. (2011) провели крупный метаанализ, включивший 31 исследование (19 когортных, 12 по типу случай – контроль), в общей сложности на 12 126 женщинах. Они обнаружили трехкратное (ОШ 3,90; 95 % ДИ 2,48–6,12;  $p < 0,001$ ) и двукратное (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,25–2,60;  $p = 0,002$ ) повышение риска ранних потерь беременности для женщин – носительниц антител к щитовидной железе без нарушения функции щитовидной железы в когортных исследованиях и в исследованиях по принципу случай – контроль соответственно [36]. В результате систематического анализа Busnelli et al. (2016) выявили аналогичную закономерность (ОШ 1,44;

95 % ДИ 1,06–1,95;  $p = 0,02$ ) с учетом коррективки по возрасту и концентрации ТТГ [29].

Необходимо подчеркнуть, что в мировой литературе представлены многочисленные работы с аналогичными результатами. В таком случае особый интерес представляет вопрос относительно существования аналогичной закономерности при проведении процедур ИКСИ? В метаанализе Porre et al. (2018) частоту развития самопроизвольного аборта раннего срока оценивали по результатам 765 циклов ИКСИ: среди носительниц антитиреоидных антител получено 114 беременностей, в контрольных группах — 651 беременность. В результате не было обнаружено никакой разницы в частоте прерывания беременности между группами (ОШ 0,95; 95 % ДИ 0,48–1,87;  $p = 0,31$ ) [4].

#### *Частота живорождений на цикл ЭКО/ИКСИ*

На основании метаанализа Busnelli et al. (2016) было установлено статистически значимое снижение показателя частоты живорождений среди женщин с АИТ по сравнению с контрольной группой (ОШ 0,73; 95 % ДИ 0,54–0,99;  $p = 0,04$ ). Общее значение было рассчитано методом случайного эффекта (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,42–0,99;  $p = 0,05$ ) [29].

Из-за относительно небольшой выборки Werghofer et al. (2015) посчитали нецелесообразным выполнять статистический анализ по влиянию уровня базального ТТГ на частоту живорождений. Однако они указали на тенденцию к увеличению данного показателя в группе женщин с концентрацией ТТГ  $\leq 2,5$  МЕ/мл (13,9 %) относительно группы с уровнем ТТГ  $> 2,5$  МЕ/мл (5 %) [23].

Thangaratinam et al. (2011) провели метаанализ пяти когортных исследований. Авторы оценивали риск развития преждевременных родов (до 37 нед. беременности) и показали, что риск преждевременных родов повышался в группе женщин с положительными антитиреоидными антителами (ОШ 2,07; 95 % ДИ 1,17–3,68;  $p = 0,01$ ) [36].

В то же время существуют и противоположные данные. В метаанализе Porre et al. (2018), в котором анализировали частоту живорождений после ИКСИ, не было выявлено тенденции к снижению данного показателя (ОШ 1,12; 95 % ДИ 0,62–2,03;  $p = 0,26$ ) [4].

В когортном исследовании Unuane et al. (2017) были получены аналогичные результаты. Авторы оценивали частоту родов живым плодом после 25 нед. беременности после шести циклов ЭКО/ИКСИ. Испытуемая группа включала 333 женщины с АИТ, контрольная груп-

па — 2019 женщин без антител (всего 2406 человек). Показатель ТТГ в обеих группах составлял от 0,01 до 5 мЕД/л, уровень  $fT_4$  был в пределах референтных значений, АТ-ТПО считали положительными при концентрации более 34 кМЕ/л. В 84,5 % стимуляцию проводили препаратами – антагонистами ГнРГ, в 13,2 % использовали длинный протокол агонистом ГнРГ и в 2,3 % — короткий протокол агонистом ГнРГ.

На группу женщин с АИТ пришлось 802 цикла ЭКО/ИКСИ, из них 156 циклов окончились родами, прерывание беременности зафиксировано в 18 % случаев, суммарная частота родов живым плодом составила 47 %. В группе сравнения было проведено в общей сложности 3937 циклов, число родов составило 948, самопроизвольный аборт зафиксирован в 13,4 % случаев, суммарная частота родов после шести циклов также составила 47 %. Таким образом, не было обнаружено существенных отличий между двумя группами. В модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) не было выявлено связи частоты живорождений после ИКСИ с уровнем ТТГ в группе пациенток с АИТ. Однако данный показатель снижался пропорционально возрасту пациенток: 57, 48 и 33 % в возрастных подгруппах 20–29, 30–37 и 38–45 лет соответственно. Аналогичные результаты получены и в группе сравнения. Авторы заключили, что именно возраст, а не носительство антитиреоидных антител является самым важным предиктором исходов циклов ИКСИ среди пациенток с АИТ [37].

#### **Влияние заместительной терапии L-тироксина на исходы программ ВРТ среди женщин с субклиническим гипотиреозом и носительством антител**

Ученых и практикующих врачей давно интересует вопрос о клинической эффективности заместительной терапии на исходы циклов ВРТ у женщин с АИТ. Negro et al. (2005) провели рандомизированное контролируемое испытание среди носительниц АТ-ТПО [38] и не нашли разницы в частоте наступления беременности, частоте живорождений и прерывания беременности после ЭКО/ИКСИ между испытуемыми и группами плацебо. Тем не менее Rahman et al. (2010) представили результаты, показавшие, что заместительная терапия положительно влияет на частоту оплодотворения, наступление клинической беременности и живорождения, а также снижает частоту самопроизвольных аборт в ранних сроках [39]. Эти данные были подтверж-



дены еще в одном исследовании [40]. В 2013 г. Velkeniers et al. выполнили метаанализ вышеперечисленных статей [38–40] с целью оценки эффекта, оказываемого L-тироксина на исходы индуцированных беременностей среди женщин с субклиническим гипотиреозом и носительниц антитиреоидных антител [41]. Среди 220 женщин отмечено повышение живорождений (суммарный ОР 2,76; 95 % ДИ 1,20–6,44;  $p = 0,018$ ) и снижение прерывания беременности (суммарный ОР 0,45; 95 % ДИ 0,24–0,82;  $p = 0,010$ ) при заместительной терапии. При этом выявить положительного влияния тироксина на частоту наступления беременности не удалось. Вместе с тем следует отметить, что все вышеперечисленные исследования [38–40] основаны на недостаточном количестве клинических наблюдений. Лишь относительно недавно, в 2017 г., в Китае провели популяционное рандомизированное исследование по изучению эффективности L-тироксина в исходах циклов ВРТ. Однако авторы не выявили существенных различий в частоте развития самопроизвольного аборта и частоте живорождений между сравниваемыми группами женщин [42].

Самый последний систематический обзор, посвященный данной проблеме, проведен Rao et al. в 2018 г. [43] на основании вышеперечисленных статей [38–40, 42]. Путем метаанализа исходов циклов ВРТ у 787 бесплодных пар не был установлен положительный эффект тироксина на такие показатели, как частота наступления клинической беременности (ОР 1,46; 95 % ДИ 0,86–2,48;  $p = 0,16$ ), частота живорождения на цикл ЭКО/ИКСИ (ОР 2,05; 95 % ДИ 0,96–4,36;  $p = 0,06$ ), преждевременные роды до 37 нед. беременности (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,65–1,96;  $p = 0,67$ ). При этом отмечено значительное снижение риска ранних потерь беременности в испытываемой группе по сравнению с плацебо (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,32–0,82;  $p = 0,005$ ).

Некоторые авторы, опираясь на теорию скрытого дисбаланса при аутоиммунных заболеваниях, рассматривали эффективность альтернативных терапевтических возможностей. В ретроспективном исследовании Revelli et al. (2009) анализировали влияние различных комбинаций препаратов на результаты циклов ЭКО/ИКСИ у 138 женщин с АИТ. У 36 обследуемых, получавших комбинацию L-тироксина, ацетилсалициловой кислоты и преднизолона, частота наступления беременности значительно возрастала по сравнению с 38 женщинами, не получавшими лечения (ОШ 4,14;

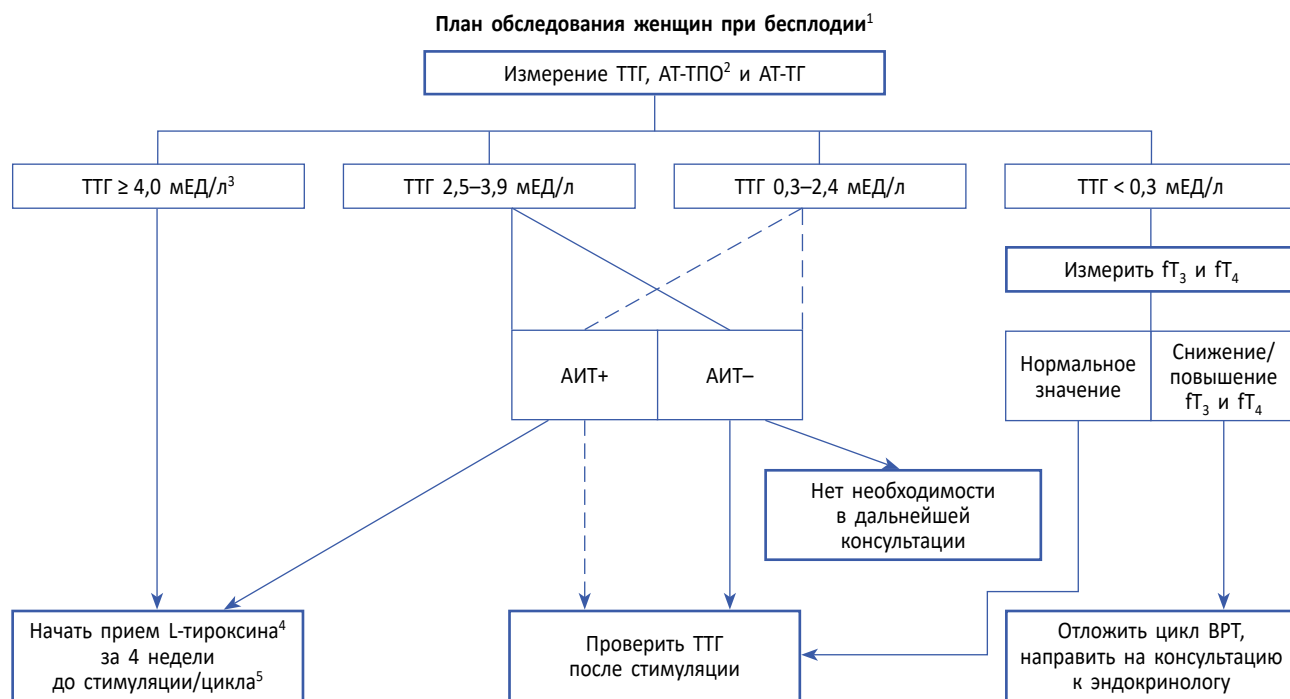
95 % ДИ 1,47–11,66;  $p < 0,007$ ). Авторы не обнаружили разницы в частоте развития ранних потерь беременности между сравниваемыми группами (ОШ 2,27; 95 % ДИ 0,27–19,23;  $p = 0,45$ ) [44].

Интересное исследование, посвященное изучению эффективности исключительно глюкокортикоидов, было выполнено Litwicka et al. [45]: в выборку вошли 60 женщин с АИТ, 30 из которых получили по 5 мг преднизолона в день пункции фолликулов. Была замечена значительно более высокая частота наступления клинической беременности и живорождения в подгруппе женщин, получивших преднизолон, по сравнению с группой пациенток, которым преднизолон не назначали (60 % относительно 30 %,  $p = 0,02$ ; 46,6 % относительно 16,6 %,  $p = 0,03$  и 46,6 % относительно 20 %,  $p = 0,05$ ). Однако одних этих данных недостаточно и требуются более крупные исследования с большей выборкой для подтверждения эффективности альтернативных методов лечения. Единственным признанным на сегодняшний день золотым стандартом лечения пациенток с АИТ, вступающих в циклы ЭКО, является L-тироксин.

#### **Тактика лечения и ведения пациенток с аутоиммунным тиреоидитом**

В соответствии с клиническими рекомендациями Американского тиреологического общества (2017) определять уровень ТТГ необходимо всем женщинам, планирующим лечение в циклах ВРТ, особенно носительницам АТ-ТПО, которым при вступлении в программу ЭКО заместительная терапия препаратами левотироксина показана при уровне ТТГ более 2,5 мЕД/л с последующим контролем уровней ТТГ и  $fT_4$  каждые 8–10 нед. [46]. При гипотиреозе, выявленном на этапе обследования по поводу бесплодия, рекомендовано назначение L-тироксина (1,6–1,8 мкг/кг в сутки). При наступлении беременности в программе ЭКО у женщин с компенсированным гипотиреозом необходимо увеличить дозу препарата (примерно на 50 мкг сразу после наступления беременности) не позднее 5–6-й недели беременности и контролировать уровни ТТГ и  $fT_4$  каждые 8–10 нед. Адекватная заместительная терапия означает поддержание уровня ТТГ менее 2,5 мЕД/л [2].

Согласно рекомендациям ASRM за 2015 г. рутинное измерение уровня ТТГ в рамках диагностического поиска причин бесплодия необходимо всем женщинам, страдающим бесплодием и планирующим проведение ВРТ. Определение уровня АТ-ТПО считается целесообразным



**Рис. 1.** Алгоритм обследования и ведения женщин в рамках подготовки к ЭКО/ИКСИ. ТТГ — тиреотропный гормон; АИТ — аутоиммунный тиреодит; АТ-ТПО — аутоантитела против тиреопероксидазы; АТ-ТГ — антитела против тиреоглобулина; <sup>1</sup> в случае овариального или неясного генеза бесплодия; <sup>2</sup> если нужно выбрать один показатель, измерьте АТ-ТПО; <sup>3</sup> или выше установленного учреждением уровня; <sup>4</sup> дозу рассчитывают на основании базального уровня ТТГ; <sup>5</sup> целевое значение ТТГ < 2,5 мЕД/л

**Fig. 1.** Algorithm for the examination and management of women in preparation for IVF / ICSI. TTT, thyroid-stimulating hormone; АИТ, autoimmune thyroiditis; АТ-ТПО, autoantibodies against thyroid peroxidase; АТ-ТГ, antibodies against thyroglobulin; <sup>1</sup> measure only in case of ovarian causes or idiopathic infertility; <sup>2</sup> when a choice has to be made, measure autoantibodies against thyroid peroxidase; <sup>3</sup> or above institutional cut-off; <sup>4</sup> dose depending on baseline thyroid-stimulating hormone level; <sup>5</sup> thyroid-stimulating hormone target < 2,5 mIU/L

при повторных значениях ТТГ  $\geq 2,5$  мЕД/л или при наличии других факторов риска развития заболеваний щитовидной железы [5].

Совсем недавно Poppe et al. (2018) разработали алгоритм обследования и ведения женщин в рамках подготовки к ЭКО/ИКСИ, который приведен на рис. 1. Авторы считают, что им еще предстоит узнать, эффективна ли данная стратегия в улучшении показателей исходов беременностей после циклов ВРТ [4].

## Литература

1. Kuharić M, Rozić D, Karner I. Thyroid autoimmunity and infertility. *SEEMED J.* 2017;1(2):1-10. <https://doi.org/10.26332/seemedj.v1i2.48>.
2. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с заболеваниями щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – № 2. – С. 18–24. [Perminova SG. Infertility in women with thyroid diseases: principles of diagnosis, management. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie* 2013;(2):18-24. (In Russ.)]
3. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреодит

Хасимото, его последствия и коморбидность // Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. И. Шенфельда, П.Л. Мерони. – СПб.: ЭЛБИ, 2017. – С. 298–323. [Stroev YI, Churilov LP. Autoimmunny tireoidit KHasimoto, ego posledstviya i komorbidnost'. In: *Rukovodstvo po autoimmunnym zabolevaniyam dlya vrachey obshchey praktiki*. Ed. by I. Shenfel'd, P.L. Meroni. Saint Petersburg: ELBI; 2017. P. 298-323. (In Russ.)]

4. Poppe K, Autin C, Veltri F, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02633>.
5. 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>.
6. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015;21(3):378-387. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv004>.
7. Korevaar TIM, Minguez-Alarcon L, Messerlian C, et al. Association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve

- in women seeking infertility care. *Thyroid*. 2018;28(10):1349-1358. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0582>.
8. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):309-321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x>.
  9. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>.
  10. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Bio Med Online*. 2009;18(3):337-347. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60091-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0).
  11. Wakim AN, Polizzotto SL, Buffo MJ, et al. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 1993;59(6):1187-1190. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)55974-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)55974-3).
  12. Xia G. Interactions of thyroid hormone and FSH in the regulation of rat granulosa cell apoptosis. *Front Biosci*. 2011;E3(4):1401-1413. <https://doi.org/10.2741/e342>.
  13. Zhang C, Wang X, Wang Z, et al. Effect of different culture systems and 3, 5, 3'-triiodothyronine/follicle-stimulating hormone on preantral follicle development in mice. *PLoS One*. 2013;8(4):e61947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061947>.
  14. Krassas GE, Poppe K, Glinooer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-755. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>.
  15. Fedail JS, Zheng K, Wei Q, et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats. *Endocrine*. 2014;46(3):594-604. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0092-y>.
  16. Rae MT, Gubbay O, Kostogiannou A, et al. Thyroid hormone signaling in human ovarian surface epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):322-327. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1522>.
  17. Cecconi S, Rucci N, Scaldaferrri ML, et al. Thyroid hormone effects on mouse oocyte maturation and granulosa cell aromatase activity. *Endocrinology*. 1999;140(4):1783-1788. <https://doi.org/10.1210/endo.140.4.6635>.
  18. Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP, et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2636-2641. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.04.012>.
  19. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):108-114. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x>.
  20. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, et al. Idiopathic low ovarian reserve is associated with more frequent positive thyroid peroxidase antibodies. *Thyroid*. 2017;27(9):1194-1200. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0139>.
  21. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2634-2637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.056>.
  22. Caccavo D, Pellegrino NM, Nardelli C, et al. Anti-laminin-1 antibodies in serum and follicular fluid of women with Hashimoto's thyroiditis undergoing *in vitro* fertilization. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):280-287. <https://doi.org/10.1177/0394632015627281>.
  23. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, et al. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:43. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0041-0>.
  24. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(11):649-655. <https://doi.org/10.1080/09513590802531112>.
  25. Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Hum Reprod*. 2003;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg210>.
  26. Miko E, Meggyes M, Doba K, et al. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure. *J Reprod Immunol*. 2017;124:62-70. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.008>.
  27. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018;13(10):e0206652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206652>.
  28. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012;9(2):121-125. <https://doi.org/10.7150/ijms.3467>.
  29. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):793-794. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw034>.
  30. Karacan M, Alwaeely F, Cebi Z, et al. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(4):376-380. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.07.002>.
  31. Lukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, et al. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(12):1335-1343. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0377-5>.
  32. Sakar MN, Unal A, Atay AE, et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(2):213-217. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1049253>.
  33. Tan S, Dieterle S, Pechlavanis S, et al. Thyroid autoantibodies per se do not impair intracytoplasmic sperm injection

- outcome in euthyroid healthy women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):495-500. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0790>.
34. Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod.* 1995;10(11):2938-2940. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135823>.
  35. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):985-991. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0953>.
  36. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>.
  37. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, et al. Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI. *Hum Reprod.* 2017;32(4):915-922. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex033>.
  38. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1529-1533. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh843>.
  39. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved *in vitro* fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract.* 2010;16(5):792-797. <https://doi.org/10.4158/EP09365.OR>.
  40. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, et al. Effect of levothyroxine treatment on *in vitro* fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1650-1654. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.004>.
  41. 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. *Hum Reprod Update.* 2013;19(3):251-258. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms052>.
  42. Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(22):2190-2198. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18249>.
  43. Rao M, Zeng Z, Zhao S, Tang L. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0410-6>.
  44. Revelli A, Casano S, Piane LD, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:137. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-137>.
  45. Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, et al. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve *in vitro* fertilization clinical results? *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(5):722-728. <https://doi.org/10.1111/jog.12615>.
  46. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

**Галина Хачиковна Сафарян** — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «ИСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** galasaf07@gmail.com.

**Александр Мкртичевич Гзгзян** — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** aggzzyan@hotmail.com.

**Ляйля Харьясовна Джемликханова** — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** dzhemlikhanova\_l@mail.ru.

**Дарико Александровна Ниаури** — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

**Galina Kh. Safaryan** — Resident Doctor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** galasaf07@gmail.com.

**Alexander M. Gzgzyan** — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences. Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** aggzzyan@hotmail.com.

**Lyailya Kh. Dzhemlikhanova** — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Department of Assisted Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** dzhemlikhanova\_l@mail.ru.

**Dariko A. Niauri** — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences. Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher. The Department of Gynecology with the Operating Unit, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.