

© КУДРЯВЦЕВА Е. В., ВОРОНЦОВА А. В., КУЗЬМЕНКО А. А.

УДК 618.1

DOI: 10.20333/25000136-2022-6-5-12

Нарушение репродуктивной функции у женщин при аутоиммунном тиреоидите

Е. В. Кудрявцева, А. В. Воронцова, А. А. Кузьменко

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург 620024, Российская Федерация

Резюме. В современных условиях, когда в большинстве городов наблюдается неблагоприятная экологическая обстановка, все большую актуальность приобретает проблема нарушения репродукции (бесплодия и невынашивания беременности). Нередко это может возникать по причине возникновения заболеваний эндокринной системы, в частности, вследствие аутоиммунного поражения щитовидной железы. Наиболее современным методом борьбы с бесплодием на сегодняшний день является программа вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), однако ее эффективность может снижаться вследствие наличия аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Данные исследований по изучению эффективности ВРТ у женщин с АИТ крайне противоречивы. Тем не менее, большинство данных свидетельствуют, что в результате стимуляции суперовуляции в программах ВРТ у женщин с АИТ повышается риск нарушения функции щитовидной железы. У пациенток с АИТ всегда имеется риск развития гипотиреоза на ранних сроках беременности. Также в настоящее время для женщин, страдающих от бесплодия либо невынашивания беременности в сочетании с АИТ, и принимающих решение воспользоваться программой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), предусмотрено лечение лишь L-тироксином, что не всегда показывает высокую эффективность. Требуется дальнейшие исследования для оценки роли АИТ в нарушении репродуктивной функции, а также для разработки альтернативных методов коррекции АИТ, в том числе в условиях эутиреоза.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, бесплодие, левотироксин, экстракорпоральное оплодотворение, демографический кризис.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Кудрявцева ЕВ, Воронцова АВ, Кузьменко АА. Нарушение репродуктивной функции у женщин при аутоиммунном тиреоидите. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-5-12

Violation of reproductive function in females with autoimmune thyroiditis

E. V. Kudryavtseva, A. V. Vorontsova, A. A. Kuzmenko

Ural State Medical University, Ekaterinburg 620024, Russian Federation

Abstract. In the modern conditions of unfavourable environmental situation in most cities, the problem of reproductive disorders (infertility and miscarriage) is becoming increasingly important. Often this can occur due to diseases of the endocrine system, in particular, due to autoimmune damage to the thyroid gland. The most modern method of combating infertility today is the programme of assisted reproductive technologies (ART), although its effectiveness may decrease due to the presence of autoimmune thyroiditis (AIT). Research data on the effectiveness of ART in females with AIT are extremely contradictory. However, most evidence suggests that superovulation induction in ART programmes elevates the risk of thyroid dysfunction in women with AIT. Patients with AIT are always at risk of hypothyroidism development in early pregnancy. Therewith only L-thyroxine treatment is presently provided for women with infertility or miscarriage in combination with AIT who decide to use the in-vitro fertilisation (IVF) programme, which does not always show high efficacy. Further studies are required to assess the role of AIT in reproductive disorders, as well as to develop alternative methods for AIT correction, including the condition of euthyroidism.

Key words: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, infertility, levothyroxine, in-vitro fertilisation, demographic crisis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kudryavtseva EV, Vorontsova AV, Kuzmenko AA. Violation of reproductive function in females with autoimmune thyroiditis. *Siberian Medical Review.* 2022;(6):5-12 DOI: 10.20333/25000136-2022-6-5-12

Введение

На сегодняшний день большое значение уделяется проблеме демографического кризиса, которая только набирает обороты и может привести к неблагоприятным последствиям. Данная ситуация обусловлена рядом причин. С одной стороны – это абсолютное снижение количества россиян, проживающих на территории Российской Федерации, в том числе и за счет эмиграции, и за счет эпидемиологических катаклизмов (невозможно не упомянуть про пандемию COVID-19, которая началась не так давно, но уже успела унести жизни огромного количества людей). С другой стороны – ухудшение здоровья мужского и женского населения за счет неблагоприятных условий окружающей

среды, изменения отношения к собственному здоровью. У преобладающей части молодого поколения в приоритете карьера, собственные желания и интересы, поэтому не торопясь заводить семью и детей, многие женщины прибегают к прерыванию незапланированной беременности [1]. Наряду с выше перечисленными проблемами имеют место быть случаи, когда семьи, наоборот, хотят иметь детей, однако попытки женщин забеременеть и выносить беременность оказываются безуспешными. В данном случае речь идет о бесплодии либо невынашивании беременности, к чему могут привести многие заболевания эндокринной системы, в частности, аутоиммунные заболевания щитовидной железы [2].

Учитывая широкую распространенность заболеваний щитовидной железы в популяции и их влияние на репродуктивную функцию, данная проблема представляется чрезвычайно актуальной. При этом в значительной части случаев тактика ведения пациенток с аутоиммунным тиреоидитом ограничивается лишь наблюдением, в том числе у женщин страдающих бесплодием и невынашиванием беременности, и не имеющих других очевидных причин нарушения репродукции.

Различными исследователями уже доказано, что наличие АТ к ткани ЩЖ не совпадает с наличием как манифестного, так и субклинического гипотиреоза: то есть, АТ могут выявляться даже у лиц, не имеющих каких-либо изменений в функционировании или структуре ЩЖ [3]. С другой стороны, у женщин с повышенным уровнем тиреоидных АТ, даже при эутиреоидном состоянии, значительно выше частота осложнений беременности и родов; и назначение L-тироксина в данной ситуации не приводит к уменьшению риска этих осложнений [3].

В данном обзоре мы представляем как существующие фактические данные, так и предположительные механизмы влияния повышенного уровня антитиреоидных АТ на состояние репродуктивной функции и развитие осложнений беременности.

Цель исследования

На основании данных современной научной литературы определить роль аутоиммунного тиреоидита (АИТ) при нарушении репродукции и провести анализ возможных методов коррекции.

Материал и методы

Для поиска актуальных источников научной литературы использовались базы данных Pubmed, Elibrary, ResearchGate, Scopus с применением ключевых слов «аутоиммунный тиреоидит» («autoimmune thyroiditis»), «щитовидная железа + бесплодие» («thyroid + infertility»), «щитовидная железа + невынашивание» («thyroid + miscarriage»), «АИТ + ВРТ» («AIS + ART»). Литературный обзор включает в себя преимущественно данные из источников за последние 10 лет (2012-2022), кроме того он опирается на ряд фундаментальных работ по заданной теме.

Результаты и обсуждение

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это хроническое органоспецифическое воспалительное заболевание с медленным началом и прогрессирующим течением, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией щитовидной железы и деструктивными изменениями, вследствие формирования антител к тиреопероксидазе (атТПО) и/или к тиреоглобулину (атТГ), что в итоге приводит к развитию гипотиреоза или тиреотоксикоза [4, 5].

Дисфункция щитовидной железы и аутоиммунитет могут поставить под угрозу фертильность женщин репродуктивного возраста [6].

Существует тесная взаимосвязь репродуктивной и эндокринной функций в организме человека. Щитовидная железа (ЩЖ) выделяет гормоны – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), и их нормальное количество необходимо для адекватного функционирования женского организма [4, 5], а именно регуляции фолликулогенеза, овуляции,

оплодотворения и вынашивания беременности [7, 8]. Поэтому, вполне очевидно, что уже давно была показана высокая распространенность бесплодия (практически 50 %) среди женщин с тиреоидитом Хашимото (хроническим лимфоцитарным тиреоидитом) или болезнью Грейвса. Оба эти заболевания включают гипер- и гипотиреоз, нарушают процессы фолликулогенеза, влияют на метаболизм половых гормонов и способствуют формированию ановуляторного бесплодия, а при беременности, увеличивают частоту ранних потерь беременности и отрицательно влияют на плод и здоровье новорожденных [6, 9].

Если состояние гипотиреоза наблюдается на протяжении длительного периода, то в гипоталамусе увеличивается секреция тиреотропин-релизинг-гормона, функция которого заключается в стимулировании секреторной функции щитовидной железы. Следовательно, уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина существенно увеличивается, на фоне чего возрастает вероятность развития вторичной гиперпролактинемии, галактореи, ановуляции и расстройств менструального цикла [5].

Немаловажную роль в развитии бесплодия при изменении функции ЩЖ играет глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), который вырабатывается печенью. Его роль заключается в связывании и транспортировке тестостерона, эстрадиола и 5- α – дигидротестостерона, а также защите от метаболической инактивации по пути от места, где они синтезируются, до органа-мишени [5]. За синтез ГСПГ отвечает в том числе и ЩЖ, которая стимулирует его выработку в оптимальном количестве. Однако при гипотиреозе наблюдается недостаток выработки ГСПГ, происходит увеличение концентрации свободных фракций эстрогенов и андрогенов, вследствие чего происходит нарушение механизма положительной и отрицательной обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой, что проявляется расстройствами менструального цикла и снижением репродуктивной функции за счет ановуляции [5].

При развитии гипотиреоза также происходит снижение скорости метаболического клиренса андростендиона и эстрогена, и возрастает степень их периферической ароматизации [10].

Поэтому, при преконцепционной подготовке к беременности есть несколько моментов, которые необходимо принимать во внимание: наличие нарушения функции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите с формированием гипотиреоза или тиреотоксикоза – с одной стороны, и присутствие в женском организме аутоантител к ткани щитовидной железы без изменения ее функции, с другой.

Распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) точно не известна, в виду того, что в эутиреоидной фазе АИТ нет точных диагностических критериев. Однако, частота выявления антител к тканям щитовидной железы (ЩЖ) у женщин репродуктивного возраста (ЩЖ), например, носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) составляет около 10 % и зависит от этнического состава популяции [11]. Половые гормоны, по-видимому, связаны с иммунным ответом, что приводит к большей частоте аутоиммунных заболеваний

у женщин, а не у мужчин [9]. АИТ является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, которым страдают от 5 до 20 % женщин в репродуктивном возрасте. У женщин риск АИТ в 8 раз выше, чем у мужчин [12]. Во время беременности по данным различных исследователей (D. Unuane et al., 2013; Н.М. Платонова и др., 2020) наличие тиреоидных антител (и АТ-ТПО, а антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ)) достигает 20 % [3, 13].

В работах А.Р. Weetman (2021), С.Л. Burek (2009) et al. указывается на то, что неблагоприятная экологическая обстановка и особенности питания в крупных промышленных городах, помимо нарушения репродукции, повышают риск аутоиммунных заболеваний, самым распространенным из которых и является АИТ [12, 14]. Существуют убедительные доказательства того, что агенты окружающей среды играют решающую роль в запуске аутоиммунных заболеваний у генетически восприимчивых индивидуумов [14, 15]. В частности, под воздействием полигалогенированных бифенилов, широко используемых в промышленности, например в составе красок и клеев, может повышаться уровень антимикросомальных антител к щитовидной железе и антител к тиреоглобулину [14, 16]. Развитию ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе АИТ, может способствовать воздействие кристаллического кремнезема (минерала, широко применяемого в строительстве, радиотехнике и авиационной промышленности). Большим количеством широко распространенных загрязнителей окружающей среды могут быть активированы эпигенетические модификации, играющие важную роль в развитии заболеваний щитовидной железы [15].

Недостаток витамина D так же был предложен как фактор, предрасполагающий к аутоиммунным заболеваниям, и было показано, что он снижается у пациентов с аутоиммунитетом щитовидной железы. В свою очередь, его дефицит также связан с бесплодием и невынашиванием беременности, что предполагает потенциальное взаимодействие с аутоиммунитетом щитовидной железы в контексте бесплодия [17].

Постепенно накапливаются данные о сложных взаимоотношениях между щитовидной железой и кишечником. Последние исследования демонстрируют важную корреляцию в отношении влияния кишечных бактерий на иммунную систему и функцию щитовидной железы. Кишечный дисбактериоз изменяет иммунный ответ, способствуя воспалению и уменьшению иммунной толерантности, а в результате приводит к повреждению слизистой кишечника и повышению его проницаемости, соответственно, приводит не только к высокому воздействию антигенов, но и к локальному воспалению. Также дисбактериоз кишечника может напрямую влиять на уровень гормонов щитовидной железы за счет собственной активности дейодиназы и ингибирования ТТГ. Не следует забывать, что микробиота кишечника влияет и на поглощение различных минералов (например, йод, селен, цинк и железо), крайне важных для функционирования щитовидной железы и синтеза тироксина и трийодтиронина [18]. Снижение некоторых полезных кишечных бактерий, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, может быть

в некоторой степени связано с развитием АИТ. Тем не менее, как микробиом влияет на развитие АИТ, все еще остается спорным, а данные исследований ограничены [19].

Возникновению аутоиммунной патологии способствуют и инфекционные заболевания [14, 16, 20]. Поэтому в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, упомянутой выше, мы считаем, что аутоиммунным заболеваниям, в том числе АИТ, должно уделяться особое внимание. На сегодняшний день уже имеется несколько исследований, ясно показывающих влияние вируса SARS-CoV2 на ЩЖ [21, 22]. Функция щитовидной железы нарушается как в острой фазе инфекции, так и в фазе выздоровления после COVID-19 [21, 23]. А.К. Murugan et al. (2021) указывают на то, что эти два состояния вызваны либо прямым инфицированием ЩЖ, либо аутоиммунным эффектом, опосредованным «цитокиновым штормом» [21].

Следует отметить, что распространенность АИТ значительно выше среди бесплодных женщин, у которых причиной бесплодия является эндометриоз или синдром поликистозных яичников (СПЯ) [24]. Многие исследования за последние годы показали более высокую частоту АИТ у женщин, имеющих СПЯ – распространенность АИТ в данной группе пациенток составляет около 18-40 %, в зависимости от диагностических критериев СПЯ и этнической принадлежности. Что может быть обусловлено и генетическими, гормональными, и метаболическими особенностями [9]. До последнего времени сообщалось об ассоциации между эндометриозом (различных форм и степеней тяжести) и дисфункцией ЩЖ [25, 26], а совсем недавно (L. Birke et al., 2021) были опубликованы данные о значимости уровня ТТГ в коллаборации с предменструальными кровянистыми выделениями как диагностическом маркере эндометриоза [27]. А учитывая взаимосвязь эндометриозной болезни и нарушения иммунологической толерантности [28] в организме женщины коррекция аутоиммунных процессов при прегравидарной подготовке у данной категории пациенток является крайне важным этапом.

Сама по себе беременность – это создание уникальной связи между матерью и плодом. Половина ДНК плода наследуется от отца, следовательно, является для матери аллогенной субстанцией. Однако материнская иммунная система не отторгает полуаллогенный плод при нормальной беременности – материнская иммунотолерантность обеспечивается преобладанием цитокина Т-хелперов 2 (Th2), иммуносупрессивной функцией регуляторных Т-клеток (Treg) и малозаметными иммунными перекрестными изменениями на границе между матерью и плодом. При этом, с одной стороны, исследования показали очевидную роль клеток Th1 и Th17 в патогенезе АИТ [29]. С другой стороны – остается неизвестным, нарушено ли тонкое состояние интерфейса «мать-плод» при исходном наличии аутоантител щитовидной железы. Так, несколькими авторами было показано, что аномальные изменения в иммунной системе матери могут ослаблять иммунную толерантность между матерью и плодом [30, 31], лежащую в основе патогенеза неблагоприятных исходов беременности.

Происходит ли прямое повреждающее действие аутоантител на репродуктивные органы, нарушая возможность развития беременности? В ряде исследований были получены данные о том, что по сравнению с контрольной группой без аутоантител к ЩЖ, эутиреоидные женщины положительные на аутоантитела более склонны к привычному невынашиванию беременности и преждевременным родам [32, 33]. В экспериментальных работах у мышей, иммунизированных человеческим тиреоглобулином (ТГ), было обнаружено увеличение скорости абсорбции плода, снижение его веса и веса плаценты по сравнению с контрольной группой; при этом, в плаценте были обнаружены аутоантитела против ТГ (атТГ) [34]. Однако есть исследования, которые показали, что аутоантитела к ЩЖ не связаны с фертильностью, невынашиванием беременности или живорождением: так, A. Moravej et al. (2010) [35] предложили противоположное мнение, что ТГ не экспрессируется в яичниках, децидуальной оболочке или плаценте на любой стадии беременности, и даже, если атТПО могут связываться с бластоцистой, то это не влияет на скорость имплантации, и, возможно, атТПО могут вызывать потерю плода, влияя именно на постимплантационное развитие эмбриона, несмотря на нормальную функцию ЩЖ. Кроме того, атТПО могут диффундировать через плацентарный барьер. J. Ushijima et al. [36] в 2019 г. показали, что атТПО отрицательно влияют на развитие плаценты у женщин с дисфункцией ЩЖ. В работе S.T. Matalon et al. (2003) указывается на очень интересный факт – экспрессия пероксидазных белков семейства миелопероксидаз (МПО) очень обильна в трофобласте и децидуальной оболочке, но на сегодняшний момент нет данных о том, могут ли атТПО распознавать эти белки [34].

Кроме того, хочется обратить внимание и на существование при положительных аутоантителах к ЩЖ неорганоспецифических антител (NOSA), например, антинуклеарные антитела, антифосфолипидные антитела и пр., которые сами по себе связаны с повышенным риском неэндокринных аутоиммунных заболеваний [29, 34]. Так было показано, что одновременное наличие неэндокринных аутоиммунных заболеваний повышает риск привычного выкидыша у женщин с атТПО [37, 38]. Другие исследователи выявили наличие антител против ламинина-1 (АТ aLN-1) в сыворотке и фолликулярной жидкости у бесплодных женщин с тиреоидитом Хашимото и предположили, что антитела aLN-1 могут ухудшать результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [39]. Установлено, что ламинин-1 является важным компонентом внеклеточного матрикса и участвует в созревании ооцитов, раннем эмбриогенезе, имплантации и формировании плаценты; а антитела к LN-1 связаны с невынашиванием беременности и эндометриозом [39]. Более того, у женщин с аутоиммунитетом ЩЖ выявляются сопутствующие антиовариальные аутоантитела, которые могут влиять на иммунный гомеостаз ооцитов, снижать их качество и нарушать фолликулогенез, приводя к преждевременной недостаточности яичников [40]. Эти результаты показывают, что активация

В-клеток чаще встречается у женщин с АИТ и связана с повышенным уровнем антител к ткани щитовидной железы и NOSA, что препятствует нормальному процессу беременности [29].

Что касается вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), то результаты исследований, проведенных за последнее десятилетие, показывают, что аутоантитела вызывают различные неблагоприятные последствия в виде ухудшения показателей эффективности ВРТ, однако данные противоречивы. В одних исследованиях были получены данные об отсутствии связи атТГ и атТПО с результатами ВРТ. А в других – наоборот, были обнаружены очень интересные данные. Так, A. Andrisani et al. (2018) предположили, что положительные аутоантитела могут снижать частоту оплодотворения, имплантации и клинической беременности после экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов и увеличивать частоту самопроизвольных аборт у женщин [41]. R.L. Kelkar et al. (2005) обнаружили, что ТРОAb может перекрестно реагировать с zona pellucida, влияя на оплодотворение ооцитов и развитие культивируемых преимплантационных эмбрионов [42]. Коллектив исследователей во главе P. Monteleone (2011) проведя исследование на группе женщин, страдающих первичным бесплодием (трубно-перитонеальным или связанным с мужским фактором) продемонстрировал, что присутствие аутоантител ЩЖ в фолликулярной жидкости яичников женщин с бесплодием было связано с низкими показателями оплодотворения ооцитов и количества эмбрионов высокого качества класса А [43]. Исследование V.Y. Tokgoz (2020) показало, что аутоиммунитет щитовидной железы может иметь влияние на скорость оплодотворения и качество эмбрионов у пациентов, в циклах ЭКО [44]. Вполне возможно, что несоответствие результатов в этих исследованиях может быть связано с разными размерами выборки, показаниями для лечения ВРТ, разным возрастом женщин и т. д., то есть, необходимы дальнейшие исследования данной проблемы.

Что касается невынашивания беременности при наличии аутоантител ЩЖ, то в 1990 г. впервые A. Stagnaro-Green et al. сообщили, что аутоантитела являются независимыми маркерами спонтанного невынашивания беременности [45]. Это было подтверждено и в более поздних исследованиях [46]. Например, S. D'Ippolito et al. в 2020 г. провели исследование, в котором был определен уровень сывороточных аутоантител у 552 женщин в первом триместре беременности, и была выявлена положительная корреляция между повышенным уровнем аутоантител и повышением риска невынашивания беременности, что не могло быть связано с изменениями уровня ТТГ [47]. Последующие исследования также подтвердили, что наличие аутоантител тесно связано с невынашиванием беременности [46]. Частота привычного выкидыша у беременных с положительным аутоантителами к ткани ЩЖ значительно выше, чем у женщин без тиреоидных аутоантител, в частности, исследование случай-контроль 125 беременных женщин с привычным выкидышем продемонстрировало более высокую распространенность атТПО по сравнению с контрольной

группой (в основной и контрольной группе они определялись соответственно у 31 % и 16 % участниц исследования) [48].

В одной из последних работ (Q. Zhu et al., 2021), посвященных изучению аутоиммунитета проведена оценка существующих исследований и точек зрения на последствия АИТ в отношении репродуктивной функции и подчеркивается соответствующий вклад как гуморальных, так и клеточных иммунных дисфункций в невынашивание беременности, обсуждаются прямое влияние АИТ на активацию иммунитета матери и плода и биологическое влияние на трофобласты [29].

В итоге, авторы представляют вероятный патогенетический иммунологический механизм нарушений репродуктивной функции при АИТ:

(1) У женщин с АИТ провоспалительные иммунные реакции Th1 и чрезмерная активация В-клеток, NK-клеток и NKT-подобных клеток могут нарушать материнскую иммунную толерантность, что приводит к невынашиванию беременности;

(2) Женщины с АИТ могут иметь сопутствующие аутоантитела яичников, а присутствие аутоантител ЩЖ и провоспалительных цитокинов может влиять на иммунный гомеостаз ооцитов, что может нарушать овариальный резерв, оплодотворение ооцитов и эмбриогенез;

(3) У мышей с тиреоидитом Хашимото подавленная экспрессия маркеров рецептивности (ICAM-1, LIF и интегрин $\beta 3$) указывает на снижение рецептивности эндометрия, что может повлиять на процесс имплантации [29].

Однако мы согласны с исследователями, у которых возникает уместный вопрос – почему мы наблюдаем снижение вероятности имплантации или раннего развития эмбриона при одних аутоиммунных заболеваниях, а при других – нет. Так, например, B.M. Nørgård et al. (2021) пытаются объяснить почему снижение вероятности биохимической беременности обнаруживается у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипертиреозом, но не у женщин с сахарным диабетом 1 типа и гипотиреозом, ведь эти заболевания характеризуются аутоиммунитетом и/или хроническим воспалением [49]. Возможное объяснение этих различий авторы находят в специфической для данного заболевания дисрегуляции врожденной или адаптивной иммунной системы. Иммунологические заболевания можно описать как аутоиммунные, аутовоспалительные или их комбинацию: аутоиммунные заболевания вызываются дисфункциональной активацией адаптивной иммунной системы, вызывающей разрушение тканей самореагирующими В- и Т-лимфоцитами, в то время как при аутовоспалительных заболеваниях самостоятельно реагирует врожденная иммунная система, повреждая окружающие ткани. Язвенный колит, болезнь Крона, СД 2 типа и ревматоидный артрит имеют сильный аутовоспалительный компонент; тогда как, СД 1 типа является в основном хроническим заболеванием, управляемым Т-клетками. Однако, все усложняется, когда речь идет о различиях, наблюдаемых между гипотиреозом и гипертиреозом – возможно, что гипертиреоз стимулирует именно

провоспалительную реакцию, а эффект хронического воспаления, вызванного дисфункцией врожденной иммунной системы, оказывает большее влияние на процесс имплантации.

Еще один аспект, который необходимо обсудить – это изменение функции ЩЖ при наличии аутоантител и исходном эутиреозе при планировании беременности. Женщины с бессимптомными аутоиммунными заболеваниями ЩЖ, которые находятся в эутиреоидном состоянии на ранних сроках беременности, несут значительный риск прогрессирующего гипотиреоза во время беременности [50]. И отдельно хочется остановиться на особенностях изменения функции ЩЖ на фоне ВРТ. Дело в том, что стимуляция суперовуляции в рамках ЭКО сопровождается гиперэстрогемией [51] и из-за наличия компенсаторных механизмов при повышении содержания эстрогенов, уровень ТТГ также увеличивается, что нарушает нормальное функционирование щитовидной железы. Поэтому у пациенток с АИТ всегда имеется риск развития гипотиреоза на ранних сроках беременности, даже если на первый взгляд не наблюдаются признаков поражения ЩЖ [52].

Заключение

Литературный обзор показал, что влияние АИТ на репродуктивную функцию женщин является актуальной проблемой и, возможно, заключается в более быстром истощении резерва яйцеклеток, нарушении овогенеза и процессов имплантации, а, следовательно, снижается вероятность наступления беременности, повышается риск невынашивания. Эти же причины могут способствовать ухудшению результатов программы экстракорпорального оплодотворения. Однако, до сих пор сложно определить причинно-следственную связь между бесплодием и аутоиммунитетом ЩЖ на фоне эутиреоза. Кроме того, остается много вопросов и в отношении проведения ВРТ у женщин с АИТ. На сегодняшний день для женщин с бесплодием и/или невынашиванием беременности в сочетании с АИТ, и принимающих решение воспользоваться программой ЭКО, предусмотрено лечение лишь L-тироксидом (в случае наличие гипотиреоза) [38,53]. Поэтому, остается крайне много нерешенных вопросов при ведении женщин репродуктивного возраста с аутоиммунитетом ЩЖ на фоне эутиреоза. Кроме того, следует осознавать и сложную взаимосвязь между дисфункцией щитовидной железы, состоянием женского организма в целом и факторами окружающей среды. Данные факторы необходимо учитывать и при прекоцепционной подготовке к спонтанной беременности, и при проведении ВРТ у женщин с аутоиммунитетом ЩЖ в сочетании с эутиреозом или нарушением функции ЩЖ.

Литература / References

1. Радзинский ВЕ. Портрет современной пациентки. Ориентиры современности. *Российский Вестник Акушера-Гинеколога*. 2020;20(6):7–11. [Radzinskii VE. Portrait of a modern patient: signs of modernity. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(6):7–11. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush2020200617

2. Перминова СГ. Бесплодие у женщин с заболеваниями щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. *Акушерство и Гинекология. Новости Мнения Обучение*. 2013;2(2):18–24. [Perminova SG. Infertility in women with thyroid diseases: precious of diagnosis, management. *Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Training*. 2013;2(2):18–24. (In Russian)]
3. Платонова НМ, Маколина НП, Рыбакова АА, Трошина ЕА. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы Репродукции*. 2020;26(1):29–38. [Platonova NM, Makolina NP, Rybakova AA, Troshina EA. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(1):29–38. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro20202601129
4. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual Review of Pathology*. 2014;(9):147–56. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104713
5. Дедов ГИ, Мельниченко ГА, ред. Эндокринология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1112 с. [Dedov GI, Melnichenko GA. *Endocrinology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1112 p. (In Russian)]
6. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Tambascia M, Machado H da C, Fernandes A. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *International Journal of Endocrinology*. 2014;(2014):982705. DOI: 10.1155/2014/982705
7. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Danish Medical Journal*. 2016;63(2):B5177.
8. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2016;(14):26. DOI: 10.1186/s12958-016-0162-0
9. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, De Ycaza AEE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC 3rd, Stan MN, Brito JP, Montori VM, Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017;(356):i6865. DOI: 10.1136/bmj.i6865
10. Singh J, Wong H, Ahluwalia N, Go RM, Guerrero-Go MA. Metabolic, Hormonal, Immunologic, and Genetic Factors Associated With the Incidence of Thyroid Disorders in Polycystic Ovarian Syndrome Patients. *Cureus*. 2020;12(11):e11681. DOI: 10.7759/cureus.11681
11. Turhan Iyidir O, Konca Degertekin C, Sonmez C, Atak Yucel A, Erdem M, Akturk M, Ayvaz G. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2015;(110):61–6. DOI: 10.1016/j.jri.2015.04.002
12. Михайлова СВ, Зыкова ТА. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. *Сибирский Медицинский Журнал*. 2013;123(8):26–31. [Mikhaylova SV, Zyкова TA. Autoimmune pathology of the thyroid gland and reproductive disorders in women. *Siberian Medical Journal*. 2013;123(8):26–31. (In Russian)]
13. Park SY, Park SE, Jung SW, Jin HS, Park IB, Ahn SV, Lee S. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2017;87(1):87–96. DOI: 10.1111/cen.13345
14. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2015;30(7):1690–6. DOI: 10.1093/humrep/dev089
15. Российская ассоциация эндокринологов. Гипотериоз. Клинические рекомендации. 2021. 34 с. [Russian Association of Endocrinologists. Hypothyroidism. Clinical guidelines. 2021. 34 p. (In Russian)]
16. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M, Ceta V. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(1):36–41. DOI: 10.3109/09513590.2012.705391
17. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *European Thyroid Journal*. 2013;1(4):243–50. DOI: 10.1159/000343834
18. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013;23(1):1022–8. DOI: 10.1089/thy.2012.0562
19. Burek CL, Talor M V. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *Journal of Autoimmunity*. 2009;33(3-4):183–9. DOI: 10.1016/j.jaut.2009.09.001
20. Pitto L, Gorini F, Bianchi F, Guzzolino E. New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(21). DOI: 10.3390/ijerph17217787
21. Ferrari SM, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)* 2017;(8):50. DOI: 10.3389/fendo.2017.00050
22. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, de Roos AJ. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *Journal of Autoimmunity*. 2012;39(4):259–71. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.002
23. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2012;38(2-3):J275-81. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.014
24. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020;12(6):1769. DOI: 10.3390/nu12061769
25. Gong B, Wang C, Meng F, Wang H, Song B, Yang Y, Shan Z. Association Between Gut Microbiota and Autoimmune Thyroid Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;(12):774362. DOI: 10.3389/fendo.2021.774362

26. Murugan AK, Alzahrani AS. SARS-CoV-2: Emerging Role in the Pathogenesis of Various Thyroid Diseases. *Journal of Inflammation Research*. 2021;(14):6191–221. DOI: 10.2147/JIR.S332705
27. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease. 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2021;12:708333. DOI: 10.3389/fendo.2021.708333
28. Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ovcariček P, Giovanella L. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2021;17(7):737–59. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1932467
29. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(10):2715–24. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2715
30. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23(5):279–83. DOI: 10.1080/09513590701259542
31. Birke L, Baston-Büst DM, Kruessel J-S, Fehm TN, Bielfeld AP. Can TSH level and premenstrual spotting constitute a non-invasive marker for the diagnosis of endometriosis? *BMC Womens Health*. 2021;21(1):336. DOI: 10.1186/s12905-021-01474-3
32. Кудрявцева ЕВ, Обоскалова ТА, Воронцова АВ, Чижова АВ. Эндометриоз: вопросы патогенеза. Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. 2021;18(3):239–52. [Kudryavtseva EV, Oboskalova TA, Vorontsova AV, Chizhova AV. Endometriosis: issues of pathogenesis. *Vestnik Uralskoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2021;18(3):239–52. (In Russian)] DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-239-252
33. Zhu Q, Xu Q-H, Xie T, Wang L-L, Liu H, Muyayalo KP, Huang XB, Zhao SJ, Liao AH. Recent insights into the impact of immune dysfunction on reproduction in autoimmune thyroiditis. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. 2021;224:108663. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108663
34. Matalon ST, Blank M, Levy Y, Carp HJA, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR, Shoenfeld Y. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(5):1094–9. DOI: 10.1093/humrep/deg210
35. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and murine thyroiditis: thyroglobulin immunization leads to fetal loss in specific allogeneic pregnancies. *Endocrinology*. 2001;142(2):823–9. DOI: 10.1210/endo.142.2.7966
36. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, Carty DM, Meems M, Vaidya B, Shields B, Ghafoor F, Popova PV, Mosso L, Oken E, Suvanto E, Hisada A, Yoshinaga Jun, Brown SJ, Bassols J, Auvinen J, Brammer WM, López-Bermejo A, Dayan C, Boucai L, Vafeiadi M, Grineva EN, Tkachuk AS, Pop VJM, Vrijkotte TG, Guxens M, Chatzi L, Sunyer J, Jiménez-Zabala A, Riaño I, Murcia M, Lu X, Mukhtar S, Delles C, Feldt-Rasmussen U, Nelson SM, Alexander EK, Chaker L, Männistö T, Walsh JP, Pearce EN, Steegers EAP, Peeters RP. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019;322(7):632–41. DOI: 10.1001/jama.2019.10931
37. Korevaar TIM, Steegers EAP, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, Jaddoe VWV, Medici M, Visser TJ, Tiemeier H, Peeters RP. Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(1):69–77. DOI: 10.1210/jc.2016-2942
38. Meena A, Nagar P. Pregnancy Outcome in Euthyroid Women with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2016;66(3):160–5. DOI: 10.1007/s13224-014-0657-6
39. Moravej A, Jeddi-Tehrani M, Salek-Moghaddam AR, Dokouhaki P, Ghods R, Rabbani H, Kazemi-Sefat GE, Shahbazi M, Zarnani AH. Evaluation of thyroglobulin expression in murine reproductive organs during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;64(2):97–103. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00827.x
40. Ushijima J, Furukawa S, Sameshima H. The Presence of Thyroid Peroxidase Antibody Is Associated with Lower Placental Weight in Maternal Thyroid Dysfunction. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2019;249(3):231–6. DOI: 10.1620/tjem.249.231
41. Cellini M, Santaguida MG, Stramazzo I, Capriello S, Brusca N, Antonelli A, Fallahi P, Gargano L, Centanni M, Virili C. Recurrent Pregnancy Loss in Women with Hashimoto's Thyroiditis with Concurrent Non-Endocrine Autoimmune Disorders. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2020;30(3):457–62. DOI: 10.1089/thy.2019.0456
42. Kim NY, Cho HJ, Kim HY, Yang KM, Ahn HK, Thornton S, Park JC, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 2011;(65):78–87. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00911.x
43. Inagaki J, Kondo A, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. Pregnancy loss and endometriosis: pathogenic role of anti-laminin-1 autoantibodies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;(1051):174–84. DOI: 10.1196/annals.1361.059
44. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. Best practice & research. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2019;(60):42–55. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008
45. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, Ragazzi E, Dessole F, Armanini D, Donà G., Bordin L, Ambrosini G. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology. *Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):752–5. DOI: 10.1080/09513590.2018.1442427

46. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *Journal of Reproductive Immunology*. 2005;66(1):53–67. DOI: 10.1016/J.JRI.2005.02.003
47. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*. 2011;(66):108–14. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x
48. Tokgoz VY, Isim B, Tekin AB. The impact of thyroid autoantibodies on the cycle outcome and embryo quality in women undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Middle East Fertility Society Journal*. 2020;25(1):12. DOI: 10.1186/s43043-020-00023-6
49. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*. 1990;264(11):1422–5.
50. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;(342):d2616. DOI: 10.1136/bmj.d2616
51. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, Garofalo S, Martino C, Lanzone A, Scambia G, Di Simone N. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y.: 1989)*. 2020;83(1):e13200. DOI: 10.1111/aji.13200
52. Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR V, Shah VN, Bhansali A. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocrine Connections*. 2013;2(2):118–24. DOI: 10.1530/EC-13-0012
53. Nørgård BM, Catalini L, Jølvig LR, Larsen MD, Friedman S, Fedder J. The Efficacy of Assisted Reproduction in Women with a Wide Spectrum of Chronic Diseases – A Review. *Clinical Epidemiology*. 2021;(13):477–500. DOI:10.2147/CLEP.S310795
54. Feldthusen A-D, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *Journal of Pregnancy*. 2015;(2015):132718. DOI: 10.1155/2015/132718

55. Алехина АГ, Петров ЮА, Блесманович АЕ. Синдром гиперстимуляции яичников в реалиях нашего времени. Журнал Научных Статей Здоровье и Образование в XXI Веке. 2018;20(4):22–6 [Alekhina AG, Petrov YA, Blesmanovich AE. Ovarian hyperstimulation syndrome in the realities of realities of our time. *The Journal of Scientific articles Health and Education Millennium*. 2018;20(4):22–6. (In Russian)]

56. Леваненко АА. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивная система женщины. Молодой Ученый. 2018;13(199)77–8. [Levanenko AA. Autoimmune thireoiditis and women reproductive system. *Young Scientist*. 2018;13(199)77–8. (In Russian)]

57. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, Nakamura H, Miyauchi A. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocrine Journal*. 2015;62(1):87–92. DOI: 10.1507/endocrj.EJ14-0300

Сведения об авторах

Кудрявцева Елена Владимировна, доцент, д.м.н., доцент, Уральский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 620024, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; тел.: +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Воронцова Анна Валерьевна, доцент, к.м.н., доцент, Уральский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 620024, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; тел.: +7(912)2482971; e-mail: a_valerevna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0509-3328>

Кузьменко Алина Андреевна, студентка, Уральский государственный медицинский университет, адрес: Российская Федерация, 620024, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3; тел.: +7(992)0014291, e-mail: alinakuzmenko17.08.20@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4370-6030>

Author information

Elena V. Kudryavtseva, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Ural State Medical university; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620024; Phone: +7(922)6164012; e-mail: elenavladpopova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Anna V. Vorontsova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Ural State Medical university; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620024; Phone: +7(912)2482971; e-mail: a_valerevna@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0509-3328>

Alina A. Kuzmenko, student, Ural State Medical university; Address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620024; Phone: +7(992)0014291; e-mail: alinakuzmenko17.08.20@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4370-6030>

Дата поступления 27.02.2022

Дата рецензирования 19.09.2022

Принята к печати 03.11.2022

Received 27 February 2022

Revision Received 19 September 2022

Accepted 03 November 2022