УДК 616.441-008.64-055.2:[618.179+618-089.888.11]:616.391:546.15(477)

DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-70>

Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій у йододефіцитному регіоні

**Н. В. Пасечко, В. М. Кульчінська, Л. В. Наумова,
Т. І. Крицький, Ю. В. Євстратєва**

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України, Тернопіль*

Проблема безпліддя не втрачає актуальності та має глобальний характер. Так, за даними державної статистики, в Україні у 2016 р. було зареєстровано 38 998 випадків жіночого безпліддя (77,67 % від усіх випадків жіночого і чоловічого безпліддя). За період з 2006 до 2015 рр. кількість розпочатих лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) збільшилась у 3,5 разу. Попри стрімкий розвиток репродуктології в Україні та світі, залишаються нез'ясованими багато питань щодо механізмів, які забезпечують настання вагітності у програмах ДРТ [1].

В Україні майже 25 % жінок репродуктивного віку мають патологію щитоподібної залози (ЩЗ), яка впливає на стан нейроендокринної та імунної систем, які відіграють провідну роль у патогенезі безпліддя та ефективності застосування ДРТ [2]. Особливу актуальність має характер впливу захворювань ЩЗ на менструальну функцію [3].

Поширеність порушення менструального циклу (ПМЦ) становить від 40 до 64 %. З кожним роком кількість хворих жінок з розладами менструальної

функції збільшується, і, що важливо, відбувається це одночасно зі збільшенням поширеності патології ЩЗ у репродуктивний період.

Існує тісний взаємозв'язок між гормонами ЩЗ та дією і секрецією стероїдів, яка необхідна для нормальної роботи яєчників, а отже, фертильності. Таким чином, механізм впливу патології ЩЗ на менструальну і репродуктивну функції жінки є багатограним.

Порушення репродуктивної системи відрізняються залежно від форми патології ЩЗ [4]. При порушеннях менструальної функції на тлі йододефіцитних станів відзначено зниження функції ЩЗ, що супроводжується дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у цілому [3].

На думку більшості дослідників, розлади менструальної функції часто є ускладненнями, спричиненими порушеннями функції ЩЗ [5, 6]. Даних літератури щодо характеру порушень менструальної функції при захворюваннях ЩЗ недостатньо і вони представлені фрагментарно. Автори зазвичай лише констатують, що у жінок з безпліддістю та захворюван-

Пасечко Надія Василівна, д. мед. н., професор, зав. кафедри внутрішньої медицини №1. 46001, м. Тернопіль, Майдан Болі, 1. E-mail: pasyechko@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>; Кульчінська Вероніка Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини №1. 46001, м. Тернопіль, Майдан Болі, 1. E-mail: kulchinska@tdmu.edu.ua; Наумова Людмила Валеріївна, доцент кафедри внутрішньої медицини №1. 46001, м. Тернопіль, Майдан Болі, 1. E-mail: naumova@tdmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>; Крицький Тарас Ігорович, асистент кафедри внутрішньої медицини №1. 46001, м. Тернопіль, Майдан Болі, 1. E-mail: krytskyi_ti@tdmu.edu.ua; Євстратєва Юлія Володимирівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини. 46001, м. Тернопіль, Майдан Болі, 1. E-mail: dr.yevstratieva@gmail.com

нями ЩЗ можуть діагностувати порушення менструальної функції у формі олігоопсоменореї чи гіперполіменореї, рідше — аменореї. Рання діагностика та лікування ПМЦ забезпечує максимальну компенсацію нейроендокринних порушень, знижує частоту ускладнень, підвищує ефективність профілактики порушень репродуктивної функції у дитородному віці та, як наслідок, сприяє зменшенню репродуктивних втрат [4].

Отже, проблема безпліддя на тлі дисфункції ЩЗ потребує подальшого вивчення для розробки чіткіших практичних рекомендацій щодо діагностики та лікування цього захворювання. Дослідження особливостей становлення репродуктивних порушень при захворюваннях ЩЗ у жінок з неплідністю та визначення критеріїв діагностики клінічних варіантів поєднаних порушень є актуальним як для ендокринології, так і для акушерства та гінекології.

Показники поширеності та захворюваності на ЩЗ відрізняються в різних регіонах країни залежно від впливу чинників довкілля та їх комбінації. Одним з чинників є дефіцит йоду.

У багатьох країнах дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою [7]. Одним із найчастіших наслідків йодного дефіциту, які діагностують за рівнем тиреоглобуліну в крові (норма — 2,0—9,0 нг/мл), на етапі планування вагітності є субклінічний гіпотиреоз [8].

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) — найточніший і чутливий показник визначення дисфункції ЩЗ. Навіть незначні відхилення в концентрації вільного тироксину (вТ4) призводять до значних змін вмісту ТТГ. Хоча першою причиною дисфункції ЩЗ є наявність аутоантитіл, порушення роботи ЩЗ можуть виникати до появи антитиреоїдних антитіл, тому вимірювання рівня ТТГ є більш стандартизованим для виявлення дисфункції ЩЗ у пацієнтів з безпліддям [9].

Нормальне функціонування ЩЗ має важливе значення для успішного зачаття та вагітності [10]. У жінок із маніфестним гіпотиреозом з концентрацією ТТГ >15 мМО/л більша частота нерегулярних менструацій (68 %) порівняно з еутиреоїдними жінками (12 %) [3].

Поширеність явного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку (20—40 років) становить від 2 до 4 % [11]. У цій віковій категорії аутоімунне захворювання ЩЗ є найпоширенішою причиною гіпотиреозу [12]. Останній асоціюється з широким спектром репродуктивних розладів, починаючи від ПМЦ до

безпліддя. Вплив гіпотиреозу на менструальний цикл (зокрема на тривалість циклу та об'єм кровотечі) виявлено ще з 1950-х років [13].

У дослідженні G.E. Krassas і співавт. поширеність ПМЦ (переважно олігоменореї) становила 23 % у групі із 171 пацієнтки з гіпотиреозом і лише у 8 % у контрольній групі із 214 здорових жінок співставимих за віком та ІМТ. У групі з гіпотиреозом у 12 % жінок була аменорея, чого не спостерігали у контрольній групі. Автори продемонстрували зв'язок між ступенем вираженості менструальних дисфункцій та вищим рівнем ТТГ у сироватці крові [15]. Різниця за частотою ПМЦ між двома дослідженнями зумовлена ранішою діагностикою захворювань ЩЗ у дослідженні G. E. Krassas і співавт.

Тяжкий гіпотиреоз зазвичай асоціюється з овуляторною дисфункцією через численні взаємодії гормонів ЩЗ з жіночою репродуктивною системою. Повідомлялося як про гіперпролактинемію внаслідок збільшення продукції тиреоліберину, так і про зміну пульсаційної секреції гонадоліберину, що призводить до затримки реакції лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Те, що яєчники відповідають на зміни у ЩЗ, можна пояснити наявністю рецепторів тиреоїдних гормонів в ооцитах людини [16].

D. W. Cramer і співавт. показали, що рівень ТТГ у сироватці крові є важливим предиктором невдалого екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), оскільки рівень ТТГ був значно вищим у жінок, у яких ооцити не були запліднені [17]. Інший шлях, через який гіпотиреоз може впливати на фертильність, полягає у зміні периферичного метаболізму естрогенів та зменшенні виробництва глобуліну, котрий зв'язує статеві гормони. Обидва шляхи можуть призвести до аномальних зворотних зв'язків на рівні гіпофіза. Незалежно від гормональних змін гіпотиреоз може також спричинити менорагію через зміну продукції факторів згортання крові (зниження рівня факторів VII, VIII, IX та XI) [18].

Досліджень захворюваності на безпліддя у хворих на гіпотиреоз проведено недостатньо. В ідеалі це слід оцінювати перспективно, порівнюючи рівень захворюваності з показником у відповідних контрольних групах. На жаль, таких даних немає. Більшість досліджень поширеності безпліддя є перехресними дослідженнями пацієнтів з гіпотиреозом або проведені в окремих групах у репродуктивних клініках.

У дослідженні J. V. Joshi та співавт., у 6 % жінок із гіпотиреозом виявлено безпліддя порівняно із 5 %

у групі з еутиреоїдним зобом та 2,4 % у контрольній групі (здорові жінки). Однак у цьому дослідженні кількість пацієнтів була невеликою, статус антитіл до ЩЗ невідомий, а контрольна група чітко не визначена [14].

S. R. Lincoln і співавт. визначили рівень ТТГ у сироватці крові у 704 неплідних жінок без розладів ЩЗ. У 2,3 % виявлено підвищений показник, зокрема явний і субклінічний гіпотиреоз. Дослідження не передбачало контрольної групи [19].

У дослідженні M. Arojo і співавт. поширеність підвищеного рівня ТТГ у сироватці крові становила 4 % у 299 неплідних жінок. Найбільшу частку жінок з підвищеним показником виявлено в групі з овуляторною дисфункцією (6,3 %) порівняно з 4,8 % у групі з ідіопатичним безпліддям, 2,6 % у групі із трубним безпліддям. У групі з ендометріозом не було осіб з підвищеним рівнем ТТГ. Не зафіксували статистично значущої різниці за частотою гіпотиреозу між групами безпліддя [20].

У клінічній практиці пацієнтів з явним гіпотиреозом виявляють ще до направлення у клініку лікування безпліддя. Призначення левотироксину спричиняє еутиреоз, що сприяє нормалізації рівня пролактину та ЛГ, усуває ПМЦ та збільшує спонтанну фертильність [17]. З огляду на потенційні наслідки гіпотиреозу для овуляторної функції, скринінг на недостатність ЩЗ показаний жінкам з овуляторною дисфункцією.

На відміну від явного гіпотиреозу, при якому більшість доказів підтверджує зв'язок із підвищеним ризиком безпліддя, дані щодо субклінічного гіпотиреозу менш чіткі.

Проспективне дослідження K. Porre і співавт. за участю 538 жінок показало, що середній рівень ТТГ був статистично значущо вищим (1,3 мМО/л) у неплідних жінок порівняно з контрольною групою (1,1 мМО/л), але різниця була клінічно незначущою. Крім того, дослідження не виявило різниці за частотою ТТГ > 4,2 мМО/л у групі з безпліддям порівняно з контрольною групою [21].

Проспективне когортне дослідження T. C. Plowden і співавт. показало, що у здорових фертильних жінок, які в анамнезі мали викидні, рівень ТТГ $\geq 2,5$ мМО/л не асоціювався з фертильністю, викиднями або живонародженням [22].

Ретроспективне дослідження M. Abalovich і співавт. за участю 394 жінок виявило значно вищий рівень захворюваності на субклінічний гіпотиреоз (13,9 %) у жінок з безпліддям порівняно з контрольною групою (3,9 %) [23].

Данське загальне дослідження сільського населення з використанням біохімічних аналізів та опитувальника продемонструвало, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з ризиком не мати дітей та неможливістю завагітніти [24]. Дані щодо оцінки впливу субклінічного гіпотиреозу на фертильність обмежені через різні визначення субклінічного гіпотиреозу (різні норми рівня ТТГ) та відсутність адекватних контрольних груп.

У 2015 р. Американське товариство репродуктивної медицини виявило недостатньо доказів, щоб зробити висновок про те, що субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з безпліддям [25].

Щодо субклінічного гіпотиреозу, діагностованого до вагітності, не проведено рандомізованих контрольованих досліджень того, чи поліпшує терапія левотироксином (LT4) результати у безплідних жінок із субклінічним гіпотиреозом, які не використовують допоміжних репродуктивних методів. Ретроспективне дослідження W. Thompson і співавт., які вивчали терапію LT4 на 69 безплідних жінках, виявило, що 84 % жінок завагітніли, у 29 % з них стався викидень [26]. Немає достатніх доказів за або проти терапії LT4 для сприяння зачаттю у жінок, хворих на субклінічний гіпотиреоз, які не використовують штучних репродуктивних методів, котрі негативно впливають на автоантитіла ЩЗ [27]. Американська тиреоїдна асоціація дала рекомендацію низького рівня доказовості, що в такому випадку можна розглянути можливість введення LT4 завдяки його здатності запобігати прогресуванню субклінічного гіпотиреозу до явного після досягнення вагітності [27].

Оскільки вагітність асоціюється з поганими наслідками, якщо вона ускладнена явним гіпотиреозом, рівень ТТГ слід урахувати перед застосуванням ДРТ [28]. Патологію ЩЗ виявлено у 46 % жінок, які перенесли викидень при застосуванні ДРТ [29]. Рівень ТТГ був обернено пропорційний швидкості запліднення при ДРТ [17]. Хоча очевидно, що вагітності, ускладнені субклінічним гіпотиреозом у фертильної популяції, мають погані результати, значущість цієї патології у пацієнтів з безпліддям, яким застосовують ДРТ, не було ретельно вивчено.

Дані рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про те, що терапія LT4 у пацієнтів, які використовують допоміжні репродуктивні методи, позитивно впливає на факт вагітності та частоту викиднів у жінок із субклінічним гіпотиреозом. В одному дослідженні жінок із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ > 4,0 мМО/л), які перенесли запліднен-

ня *in vitro*/інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми (ІІС), рандомізували на групи 50 мкг терапії LT4 для нормалізації рівня ТТГ до ЕКЗ або плацебо (по 35 жінок у кожній групі). У групі LT4 порівняно з групою плацебо частота викиднів була меншою (9 і 13 %, $p = 0,03$), а народження живих дітей — більшою (26 та 3 %, $p = 0,02$) [30].

Схожі результати отримано в рандомізованому контрольованому дослідженні 64 безплідних жінок із субклінічним гіпотиреозом (ТТГ $> 4,5$ мМО/л), які перенесли ЕКЗ/ІІС. У 32 жінок, котрі отримували 50 мкг LT4 для досягнення та підтримання ТТГ $< 2,5$ мМО/л, порівняно з контрольною групою рівень викиднів був нижчим (0 і 33 %, $p = 0,02$), а живонародження — вищим (53 та 25 %, $p = 0,04$) [31].

G. Grassi і співавт. дослідили 129 жінок із безплідних пар з овуляторною дисфункцією, чоловічим та ідіопатичним безпліддям. У 6 (4,6 %) пацієнтів базальний рівень ТТГ у сироватці крові становив $> 4,5$ мМО/л, п'ять із цих жінок мали автоімунний тиреоїдит (АІТ). Автори зазначили, що середня тривалість безпліддя була значно більшою у пацієнтів із розладами ЩЗ (аномальний рівень ТТГ та/або АІТ) порівняно з особами без таких порушень (3,8 і 2,6 року, $p = 0,005$) [32].

W. Raber і співавт. проспективно дослідили групу з 283 жінок, які страждали на безпліддя. Всім пацієнтам проводили тест стимуляції тиреоліберіном (субклінічний гіпотиреоз визначали як рівень ТТГ у сироватці крові > 15 мМО/л після стимуляції). Жінок із субклінічним гіпотиреозом лікували LT4 і спостерігали протягом 5-річного періоду. Із цих жінок 34 % мали субклінічний гіпотиреоз (незвично високий рівень поширеності). Серед жінок, які завагітніли під час періоду спостереження, понад 25 % мали субклінічний гіпотиреоз під час зачаття. Крім того, жінки, які ніколи не досягали базального рівня сироваткового ТТГ $< 2,5$ мМО/л вагітніли рідше [33].

Результати ДРТ у 52 жінок (26 з антитілами до тиреоїдної пероксидази (ТПО) та 26 без таких антитіл, порівнянні за віком та масою тіла) проаналізували S. Medenica і співавт. Використовували два протоколи з індивідуальним підходом: довгий агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону або короткий антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормону у поєднанні із сечовими гонадотропінами та/або рекомбінантним фолікулостимулювальним гормоном. Із 26 пацієнтів з антитілами до ТПО 20 перебували на замісній гормональній терапії LT4 (середня добова доза — (67,49

$\pm 29,40$) мкг, тривалість лікування — 19,5 міс). Схожі результати щодо кількості отриманих ооцитів та швидкості запліднення отримано в обох групах, але частота імплантації була нижчою у групі з антитілами до ТПО ($p = 0,092$). Частота вагітності за розпочатий цикл та за цикл передачі ембріонів значно відрізнялася між групами з наявністю та відсутністю антитіл до ТПО (30,8 і 61,5 %, $p = 0,026$ та 34,8 і 66,7 %, $p = 0,029$ відповідно). Багатофакторний аналіз виявив, що жінки з антитілами до ТПО мали значно менший шанс завагітніти (відношення шансів (ВШ) — 0,036, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,004—0,347, $p = 0,004$) [34].

Нещодавній метааналіз, проведений K. Porre і співавт. [35], містив чотири дослідження результатів ІІС лише у жінок з наявністю та відсутністю антитіл до ТПО. Для визначення субклінічного гіпотиреозу використовували рівень ТТГ у сироватці крові 2,5 та 3,0 мМО/л. Метааналіз виявив схожі показники запліднення (комбіновані ВШ — 1,02, 95 % ДІ — 0,89—1,16, $p = 0,09$), імплантації (комбіновані ВШ — 0,98, 95 % ДІ — 0,73—1,32, $p = 0,92$) та клінічні показники настання вагітності (комбіновані ВШ — 0,91, 95 % ДІ — 0,70—1,18, $p = 0,94$) у жінок з наявністю та відсутністю антитіл до ТПО. Автори припускають, що наявність антитіл до ТПО незалежно від причини безпліддя може стати новим показником для ІІС, оскільки воно може подолати згубний вплив стану на якість ембріонів [36, 37].

Взаємозв'язок між функцією ЩЗ та репродуктологією стає більш вираженим в умовах гіперстимуляції яєчників, коли відбувається підвищення рівня естрадіолу (Е2), що спричиняє збільшення вмісту тироксинзв'язувального глобуліну. У міру збільшення зв'язування гормонів ЩЗ рівень вільних гормонів знижується, індукуючи вироблення ТТГ [38]. На підставі цього A. Werghofer і співавт. припустили, що функція ЩЗ може впливати на результати циклу запліднення *in vitro*, і провели дослідження типу «випадок-контроль» для вивчення впливу показників ЩЗ і антитіл до ТПО на якість ембріонів у пацієнток з ЕКЗ з низьким функціональним резервом яєчників. Антитіла до ТПО значно впливали на якість ембріонів у жінок з еутиреозом із низькими нормальними значеннями ТТГ ($\leq 2,5$ мМО/л). У жінок із наявністю антитіл до ТПО і високим нормальним рівнем ТТГ спостерігали тенденцію до погіршення якості ембріонів, хоча і не статистично значущу ($p = 0,056$) [39]. Отримані дані підтверджують негативний ефект антитіл до ТПО, який не залежить від наявності гіпотиреозу [40]. Відзначено тенденцію до поліп-

шення потенціалу вагітності за наявності низького нормального рівня ТТГ [39].

Американська тиреоїдна асоціація зазначає [41], що введення LT4 жінкам, які мають антитіла до ТПО і перебувають в стані еутиреозу при проходженні курсу ДРТ, можна розглядати з огляду на його потенційні переваги порівняно з мінімальним ризиком. Асоціація також рекомендує тестувати функцію ЩЗ до або через 7—14 днів після стимуляції яєчників. У разі підвищення рівня ТТГ після стимуляції яєчників у жінок, які не досягли вагітності, тестування слід повторити через 2—4 тиж і прийняти клінічні рішення. У разі вагітності після стимуляції яєчників будь-яке підвищення рівня ТТГ слід лікувати згідно з рекомендаціями щодо вагітності [41, 42].

Аналіз доступної літератури свідчить, що дані щодо ролі субклінічного гіпотиреозу у жінок, які планують природну вагітність або застосування ДРТ, є суперечливими, оскільки у дослідженнях не зазначено чітко граничного рівня ТТГ, за якого настає вагітність. Також немає даних про те, чи проживали жінки в йододефіцитних регіонах чи ні. Тому вивчення особливостей перебігу субклінічного гіпотиреозу на етапі планування вагітності та із застосуванням ДРТ у йододефіцитному регіоні залишається актуальною проблемою і потребує проведення додаткових досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів під час підготовки статті.

Участь авторів: написання статті — Н. В. Пасечко, В. М. Кульчінська, Л. В. Наумова; підготовка літературних джерел — Т. І. Крицький, Ю. В. Євстрат'єва.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Negro R. Thyroid and Assisted Reproduction Technologies: A Brief Clinical Update with Recommendations for Practice. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(3):194-200. doi: 10.2174/1871530318666180131103029.
- Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
- Krassas GE, Poppe K, Glinioer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev*. 2010;31:702-55. doi: 10.1210/er.2009-0041.
- Zhou M, Wang M, Li J, Luo X, Lei M. Effects of thyroid diseases on pregnancy outcomes. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1807-15. doi: 10.3892/etm.2019.7739.
- Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38:275-81. doi: 10.1016/j.jaut.2011.11.014.
- Artini PG, Uccelli A, Papini F. et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:36-41. doi: 10.3109/09513590.2012.705391.
- Pankiv VI, Yuzvenko TYu, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;2:46-51. Doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07.
- Prylutskyi OS, Hlushych SYu. Physiological changes of the thyroid gland function in pregnancy. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2015;11(5):140-6. DOI: 10.22141/2224-0721.5.69.2015.75202.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126. doi: 10.1089/105072503321086962.
- Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. *CMAJ*. 2017;189(28):E940. doi: 10.1503/cmaj.170021.
- Pasiechko NV, Kulchinska VM, Naumova LV. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2020;16(6).doi:10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- Benson RC, Dailey ME. The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100(1):19-26.
- Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *Journal of Postgraduate Medicine*. 1993;39(3):137-41.
- Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T. et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(5):655-9. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x.
- Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* [Internet]. 22 Dec.2018 [cited 4 Nov.2020];25(4):377-81. Available from: <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.
- Cramer DW, Sluss PM, Powers RD. et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: Is there a

- link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet.* 2003;20:210-5. doi: 10.1023/a:1024151210536.
18. Walsh JP. Managing thyroid disease in general practice. *MJA.* 2016;205 (4):179-84. doi: 10.5694/mja16.00545.
19. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med.* 1999;44(5):455-7.
20. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(2):127-31. doi: 10.3109/09513590009167671.
21. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A. et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002;12(11):997-1001. doi: 10.1089/105072502320908330.
22. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA. et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2358-65. doi: 10.1210/jc.2016-1049.
23. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C. et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(5):279-83. doi: 10.1080/09513590701259542.
24. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J. et al. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015;2015:132718. doi: 10.1155/2015/132718.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015;104(3):545-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
26. Thompson W, Russell G, Baragwanath G. et al. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(4):575-84. doi: 10.1111/cen.13550.
27. 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):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
28. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H. et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4149-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030268>.
29. Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D. et al. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:79-84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.08.001.
30. 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):792-7. doi: 10.4158/EP09365.OR.
31. 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):1650-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004.
32. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C. et al. Thyroid autoimmunity and infertility *Gynecol. Endocr.* 2001;15(5):389-96. doi: <https://doi.org/10.1080/gye.15.5.389.396>.
33. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility *Hum Reprod.* 2003;18(4):707-14. doi: 10.1093/humrep/deg142.
34. 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:e0206652. doi: 10.1371/journal.pone.0206652.
35. Poppe K, Autin C, Veltri F. et al. Thyroid autoimmunity and ICSI pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1755-66. doi: 10.1210/jc.2017-02633.
36. Monteleone P, Parrini D, Faviana P. et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:108-14. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.
37. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS. et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol.* 2005;66:53-67. doi: 10.1016/j.jri.2005.02.003.
38. Uribe RM, Zacarias M, Corkidi G. et al. 17-Beta-oestradiol indirectly inhibits TRH expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of female rats and blunts thyroid axis response to cold exposure. *J Neuroendocrinol.* 2009;21:439-48. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01861.x.
39. 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;13:43-9. doi: 10.1186/s12958-015-0041-0.
40. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L. et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review

- and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2016;22:775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw019.
41. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017;27:315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
42. Safarian GK, Gzgyan AM, Lyaila KhD, Dariko AN. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature. Gynecol Endocrinol. 2019;35(1):56-9. doi: 10.1080/09513590.2019.1653564.

РЕЗЮМЕ

Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій у йододефіцитному регіоні

Н. В. Пасечко, В. М. Кульчинська, Л. В. Наумова, Т. І. Крицький, Ю. В. Євстрат'єва

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль

Проблема безпліддя є актуальною та має глобальний характер. За даними державної статистики, в Україні у 2016 р. було зареєстровано 38 998 випадків жіночого безпліддя. За період з 2006 до 2015 рр. кількість розпочатих лікувальних циклів за методами допоміжних репродуктивних технологій збільшилась у 3,5 рази. Попри стрімкий розвиток репродуктології в Україні та світі, залишаються нез'ясованими багато питань щодо механізмів, які забезпечують настання вагітності в програмах допоміжних репродуктивних технологій. В Україні близько 25 % жінок репродуктивного віку мають патологію щитоподібної залози (ЩЗ), яка впливає на стан нейроендокринної та імунної систем, котрі відіграють провідну роль у патогенезі безпліддя та ефективності застосування допоміжних репродуктивних технологій. Існує тісний взаємозв'язок між гормонами ЩЗ та дією і секрецією стероїдів, яка необхідна для нормальної роботи яєчників, а отже, фертильності. Таким чином, механізм впливу патології ЩЗ на менструальну і репродуктивну функції жінки є багатограничним. Показники поширеності та захворюваності на тиреоїдну патологію відрізняються в різних регіонах країни залежно від впливу чинників довкілля та їх комбінації. Одним із чинників є дефіцит йоду. В багатьох країнах дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою. Найчастішим наслідком

йодного дефіциту на етапі планування вагітності є субклінічний гіпотиреоз. Тому вивчення особливостей перебігу субклінічного гіпотиреозу на етапі планування вагітності та із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у йододефіцитному регіоні є актуальною проблемою. Представлено аналіз публікацій баз даних PubMed і Medline за останні десятиліття.

Ключові слова: щитоподібна залоза, планування вагітності, допоміжні репродуктивні технології, тиреоїдний статус, йододефіцитні стани.

РЕЗЮМЕ

Субклинический гипотиреоз у женщин на этапе естественного планирования беременности и с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в йододефицитном регионе

Н. В. Пасечко, В. Н. Кульчинская, Л. В. Наумова, Т. И. Крицкий, Ю. В. Евстрат'ева

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Тернополь

Проблема бесплодия является актуальной и имеет глобальный характер. По данным государственной статистики, в Украине в 2016 г. было зарегистрировано 38 998 случаев женского бесплодия. За период с 2006 до 2015 гг. количество начатых лечебных циклов по методам вспомогательных репродуктивных технологий увеличилось в 3,5 раза. Несмотря на стремительное развитие репродуктологий в Украине и мире, остаются невыясненными многие вопросы относительно механизмов, обеспечивающих наступление беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий. В Украине почти 25 % женщин репродуктивного возраста имеют патологию щитовидной железы (ЩЖ), которая влияет на состояние нейроэндокринной и иммунной систем, играющих ведущую роль в патогенезе бесплодия и эффективности применения вспомогательных репродуктивных технологий. Существует тесная взаимосвязь между гормонами ЩЖ и действием и секрецией стероидов, которая необходима для нормальной работы яичников и, следовательно, фертильности. Таким образом, механизм влияния патологии ЩЖ на менструальную и репродуктивную функции женщины является многогранным. Показатели распространенности и заболеваемости тиреоидной патологией отличаются в разных регионах страны в зависимости от влияния

факторов внешней среды и их комбинации. Одним из факторов является дефицит йода. Во многих странах мира дефицит йода является важной медико-социальной проблемой. Наиболее частым последствием йодного дефицита на этапе планирования беременности является субклинический гипотиреоз. Поэтому изучение особенностей течения субклинического гипотиреоза на этапе планирования беременности и с применением вспомогательных репродуктивных технологий в йододефицитном регионе является актуальной проблемой. Представлен анализ публикаций баз данных PubMed и Medline за последние десятилетия.

Ключевые слова: щитовидная железа, планирование беременности, вспомогательные репродуктивные технологии, тиреоидный статус, йододефицитные состояния.

SUMMARY

Subclinical hypothyroidism in women at the stage of natural pregnancy planning and with the use of assisted reproductive technologies in the iodine deficiency region

N. V. Pasyechko, V. M. Kulchinska, L. V. Naumova, T. I. Krytskyy, Yu. V. Yevstratieva

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The problem of infertility does not lose its relevance and is global in nature. According to state statistics, in 2016, 38,998 cases of female infertility were registered in Ukraine. During 2006—2015, the number of started treatment cycles by methods of assisted reproductive technologies increased by 3.5 times. Despite the rapid

development of reproductive medicine in Ukraine and all around the world, many questions about the mechanisms that ensure the onset of pregnancy in assisted reproductive technology programs remain relevant. In Ukraine, almost 25 % of women of reproductive age have pathology of the thyroid gland, which affects the state of the neuroendocrine and immune systems, which play a significant role in the pathogenesis of infertility and the effectiveness of assisted reproductive technologies. There is a close interaction between thyroid hormones and the normal action and secretion of steroids, which is necessary for normal ovarian function and, consequently, fertility. Thus, the multilateral mechanism of influence of thyroid pathology on menstrual and reproductive functions of the woman is accurately defined. The prevalence and incidence of thyroid disease vary in different regions of the country depending on the influence of environmental factors and their combination, one of which is iodine deficiency. Iodine deficiency is an important medical and social problem in many countries around the world. The most common consequences of iodine deficiency in pregnancy planning are subclinical hypothyroidism. Therefore, the study of the peculiarities of the course of subclinical hypothyroidism at the stage of pregnancy planning and with the use of assisted reproductive technologies in the iodine-deficient region today remains an urgent problem. The article presents an analysis of publications of PubMed and Medline databases for the last decades.

Keywords: thyroid gland, pregnancy planning, assisted reproductive technologies, thyroid status, iodine deficiency.

Дата надходження до редакції 29.09.2020 р.