На правах рукописи

ГУТУЕВА Чачар Гаджимурадовна

ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва—2022 г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Научные руководители:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор **Краснопольская Ксения Владиславовна**
доктор медицинских наук **Бурумкулова Фатима Фархадовна**

Официальные оппоненты:
Перминова Светлана Григорьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена;
Гзгзян Александр Мкртичевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий.
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « »_____ 2022 года в ____ч. на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Щукина Наталья Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

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

Все более обсуждаемой в последние годы становится проблема взаимосвязи заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) и нарушений репродуктивной системы. Ее актуальность обусловлена, с одной стороны увеличением числа бесплодных пар, с другой стороны, лидирующим положением тиреоидной патологии в структуре эндокринных заболеваний. Манифест тиреоидной патологии зачастую происходит именно в молодом, репродуктивном возрасте, что сказывается на последующую реализацию репродуктивной функции и функцию деторождения. Патологические процессы в ЩЖ могут быть не только причиной бесплодия и невынашивания беременности, но и оказывать неблагоприятное воздействие на плод.

Особое внимание следует уделить аутоиммунному тиреоидиту (АИТ) в связи с его лидирующей позицией в структуре тиреоидной патологии среди женщин репродуктивного возраста. У пациенток с бесплодием распространенность АИТ доходит до 20%. В литературе есть данные о негативном влиянии аутоиммунных реакций у больных с АИТ на показатели овариального резерва (ОР), рецептивные свойства эндометрия, качество созревающих ооцитов и генерируемых из них эмбрионов, а также на процесс имплантации и течение спонтанной и индуцированной беременности.

Однако зачастую остается неясной роль носительства антител к ЩЖ при эутиреозе и субклинического гипотиреоза в развитии репродуктивных неудач. Помимо этого, в мире в настоящее время отсутствует единый подход к диагностике и лечению субклинического гипотиреоза на прегравидарном этапе и во время беременности, а также в протоколах ВРТ.

Несмотря на небольшую распространенность диффузного токсического зоба (ДТЗ), осложнения данного заболевания при беременности вследствие плохо контролируемого тиреотоксикоза включают ранние репродуктивные потери, преэклампсию, преждевременные роды, сердечную недостаточность матери, гипертиреоз плода, ведущий к задержке внутриутробного развития, а прием тиреостатиков связан с повышенным риском развития врожденных пороков плода. Помимо этого, на сегодняшний день нет достоверных данных о влиянии ДТЗ на фертильность, частоту самопроизвольных абортов, живорождения и врожденных пороков развития у потомства в долгосрочном периоде.

Как известно, высокодифференцированный рак ЩЖ (РЩЖ), впервые выявленный при беременности, не является абсолютным показанием к ее прерыванию. Однако при планировании беременности нужно учитывать последствия терапии данного заболевания. В последнее время все большее число исследований сосредоточено на влиянии радиойодтерапии (РЙТ) на репродуктивную функцию и фертильность у женщин детородного возраста. Также важны данные о сроках планирования беременности при проведении РЙТ с целью исключения ее неблагоприятных исходов.

Проведено большое количество исследований, изучающих влияние аутоиммунных заболеваний ЩЖ и гипотиреоза на исходы программ ВРТ, но их результаты противоречивы. Несмотря на достижения современной репродуктологии, в настоящее время не определены параметры мониторинга и скрининга функции ЩЖ на прегравидарном этапе, в протоколах ЭКО и при беременности.

Цель исследования

Повышение эффективности программ ВРТ у пациенток с сопутствующими заболеваниями ЩЖ.

Задачи исследования

1. Изучить состояние овариального резерва и особенности программ ЭКО (параметры раннего фолликуло- и эмбриогенеза) у пациенток с

заболеваниями ЩЖ (при АИТ, носительстве АТ-ТПО и нормальном уровне ТТГ, гипотиреозе после тиреоидэктомии и/или РЙТ по поводу ДТЗ и рака ЩЖ, гипотиреозе иного генеза).

2. Провести анализ результатов лечения бесплодия по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбриона (ЧНБ на ПЭ) и частоты ранних репродуктивных потерь в программах ЭКО у пациенток с патологией ЩЖ.

3. Исследовать динамику уровня ТТГ у женщин с заболеваниями ЩЖ на разных этапах протоколов ЭКО, включая день назначения триггера овуляции, день трансвагинальной пункции (ТВП) яичников и переноса эмбриона (ПЭ), на 5-е и 14-е сутки после ПЭ, а также при наступлении беременности, и сравнить ее с динамикой показателей ТТГ у пациенток в программах ЭКО без тиреоидной патологии.

4. Изучить распространенность гиповитаминоза D среди пациенток, вступающих в программы ЭКО, а также оценить его связь с тиреоидной патологией.

5. Определить особенности и исходы программ ВРТ у пациенток с раком ЖЩ и ДТЗ в анамнезе с учетом проведенной терапии.

6. Разработать алгоритм обследования пациенток на прегравидарном этапе и в протоколах ЭКО со следующей тиреоидной патологией - АИТ, носительство АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреоз иного генеза, а также у пациенток без заболеваний ЩЖ с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Научная новизна исследования

Впервые у пациенток с патологией ЩЖ, такой как АИТ, носительство АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреоз иного генеза, исследована динамика уровня ТТГ на разных этапах протокола ЭКО. А также исследована функция ЩЖ по показателю ТТГ у пациенток в программах ЭКО без сопутствующей

тиреоидной патологии в зависимости от ответа яичников на стимуляцию суперовуляции (ССО).

Впервые проведена оценка эффективности программ ЭКО (по показателям ЧНБ, частоты отмен ПЭ и ранних репродуктивных потерь) среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе, а также определены характеристики прегравидарной подготовки, временные промежутки до вступления в программу ЭКО и отслежена вероятность рецидива заболевания в течении 9 лет. На основании этого даны рекомендации по тактике лечения тиреотоксикоза у пациенток с ДТЗ в зависимости от репродуктивных планов.

Определена взаимосвязь между гипотиреозом и гиповитаминозом D, даны рекомендации по исследованию уровня витамина D на прегравидарном этапе.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы предложен расширенный алгоритм обследования пациенток с той или иной тиреоидной патологией на прегравидарном этапе, на определенных этапах протоколов ЭКО и при беременности. Даны рекомендации по лечению тиреотоксикоза у пациенток с ДТЗ с целью улучшения репродуктивных прогнозов. Пациенткам без сопутствующей тиреоидной патологии даны рекомендации по дополнительной диагностике функции ЩЖ в зависимости от ответа яичников на ССО.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое открытое ретро- и проспективное контролируемое исследование («наблюдение–контроль»). В исследование включены 205 пациенток, проходящих лечение бесплодия методом ЭКО, которые были распределены на три группы в зависимости от наличия той или иной тиреоидной патологии: I группа–60 пациенток с заболеваниями ЩЖ аутоиммунного генеза, две подгруппы: Iа–30 пациенток с носительством АТ-ТПО и нормальным уровнем ТТГ и Iб–30 пациенток с АИТ; II группа–85 пациенток с гипотиреозом: IIа–55 пациенток с гипотиреозом после РЙТ либо тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, ДТЗ (ретроспективная группа) и IIб–30

пациенток с гипотиреозом иного генеза; III группа (группа контроля)–60 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и отсутствием сопутствующей тиреоидной патологии.

Для решения задач применялись:

- Клинические методы исследования (сбор анамнеза, оценка жалоб, общий и гинекологический осмотр).
- Лабораторные и инструментальные методы исследования согласно приказам №107н, 803н.
- Лабораторная оценка состояния ЩЖ в динамике.
- Оценка показателей овариального резерва (ОР).
- Исследования уровня витамина D в сыворотке крови.
- Специализированное обследование пациенток с заболеваниями ЩЖ перед включением в программы ВРТ.
- Проведение стандартной программы ЭКО.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимым заболеванием ЩЖ, снижающим эффективность реализации репродуктивной функции методом ЭКО, является АИТ, который приводит к редукции овариального резерва, снижению ответа яичников на ССО, частоты выхода бластоцист, повышению частоты отмен переносов эмбрионов и к снижению частоты наступления беременности.
2. У пациенток с заболеваниями ЩЖ наблюдается повышение уровня ТТГ в программах ЭКО, несмотря на достижение эутиреоза до вступления в протокол.

Основные моменты повышения уровня ТТГ, это:

- день трансвагиальной пункции яичников
- день ПЭ
- на 5 сутки после ПЭ

В связи с чем, необходимо исследование динамики уровня ТТГ в данных реперных точках.

Среди пациенток без тиреоидной патологии с трубно-перитонеальным фактором бесплодия отмечается повышение уровня ТТГ в 47% случаев, причем

преимущественно при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на ССО. В связи с чем целесообразно однократное исследование уровня ТТГ у пациенток без тиреоидной патологии в программах ЭКО.

3. В связи с высокой распространенность гиповитаминоза D среди пациенток, проводящих программы ЭКО, рекомендовано определение и коррекция нарушений обмена витамина D до вступления в протокол. Пристальное внимание следует уделять гипотиреозу, при котором частота нарушений обмена витамина D составляет более 80%.

4. Лечение рака ЩЖ не оказывает влияния на репродуктивный потенциал пациенток данной группы. Проведение РЙТ не влияет на эффективность реализации репродуктивной функции. Тогда как прием тиреостатиков у пациенток с ДТЗ значительно снижает последующую эффективность ВРТ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выбрано направление исследования и поставлены его задачи. Проведен сбор и анализ анамнестических данных у 205 пациенток с различными заболеваниями ЩЖ и пациенток контрольной группы (без тиреоидной патологии). Автором самостоятельно проведены обследование, лечение пациенток, а также анализ эффективности проводимой терапии. Произведена систематизация, статистическая обработка и последующий анализ полученных результатов. Также автор самостоятельно участвовал в подготовке публикаций по теме диссертации.

Степень достоверности результатов исследования

С целью математической обработки полученного материала использованы только непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Фишера, Хи-квадрат) для оценки степени различия, в том числе групп с малой выборкой. Различия определений были приняты достоверными при показателе $p<0,05$. Вычисления проводились с помощью использования стандартных статистических программ.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую часть работы отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Основные положения диссертации и результаты работы доложены на VII Общероссийском конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ» 21 мая 2021 г.; на XXII всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 1 октября 2021 года.

Апробация диссертации проведена 21 июня 2022 года на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК РФ, Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах компьютерного текста, содержит 16 таблиц, 11 рисунков. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, изложения собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендации и указателя литературы, который содержит 21 источник отечественной и 205 зарубежной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в отделении репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ было проведено обследование и лечение методом ЭКО 205 пациенток.

Пациентки были распределены на три группы в зависимости от наличия той или иной тиреоидной патологии: I группа - 60 пациенток с заболеваниями ЩЖ аутоиммунного генеза, две подгруппы: Ia - 30 пациенток с носительством

АТ-ТПО и нормальным уровнем ТТГ и Iб - 30 пациенток с АИТ; II группа - 85 пациенток с гипотиреозом: IIа - 55 пациенток с гипотиреозом после РЙТ либо тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, ДТЗ и IIб - 30 пациенток с гипотиреозом иного генеза; III группа (группа контроля) - 60 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и отсутствием сопутствующей тиреоидной патологии.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1

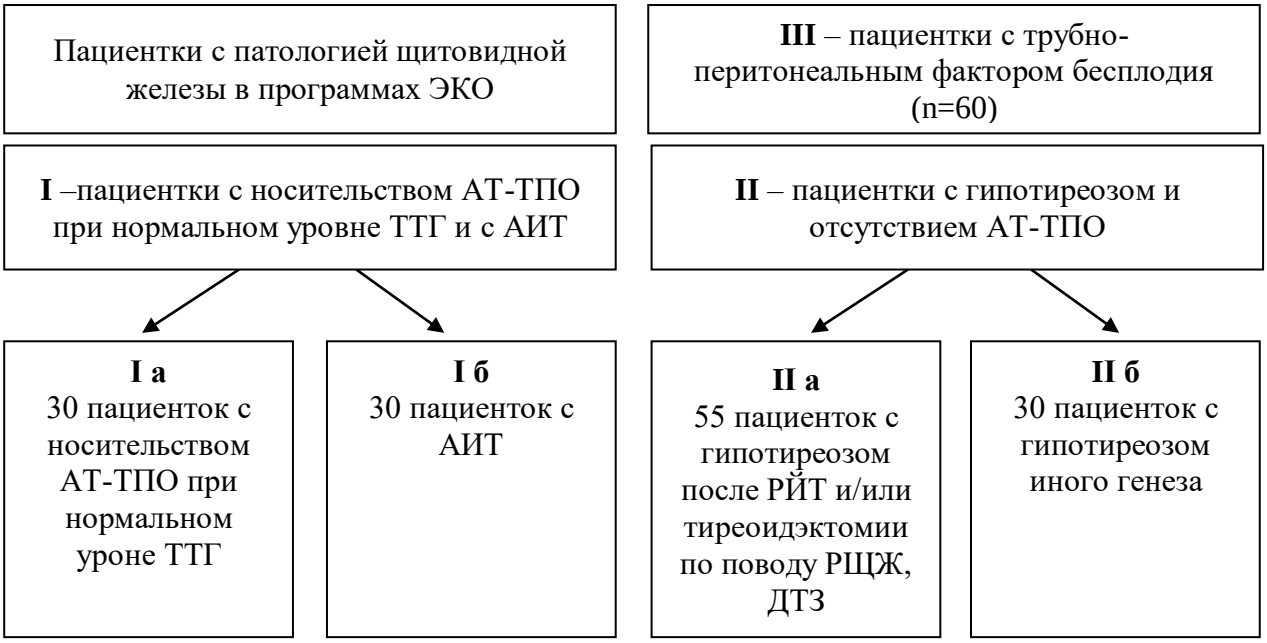

Рисунок 1 - Распределение пациенток по клиническим группам.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток 18-40 лет, первичное или вторичное бесплодие, нативная программа ЭКО, компенсация заболеваний ЩЖ, эутиреоз, заключение эндокринолога, при необходимости онколога о том, что проведение программ ЭКО не противопоказано (за исключением пациенток контрольной группы), подписанное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелые экстрагенитальные заболевания, наличие противопоказаний к программам ВРТ, согласно приказу № 107н, 803 н, оперативные вмешательства на яичниках, наружный генитальный эндометриоз III-IV ст., миома матки больших размеров, аномалии внутренних половых органов, синдром Ашермана, ожирение.

Всем пациенткам, включенным в исследование, проводилось исходное обследование при первичном обращении по поводу бесплодия в рамках приказов №107н и №803н, включающее первичный осмотр, сбор анамнеза, гинекологическое обследование, лабораторные и инструментальные методы исследования. Пациенткам групп Iа, I б, II б, III до вступления в протоколы ВРТ также определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии.

Пациенткам с заболеваниями ЩЖ на прегравидарном этапе совместно с эндокринологом проводилось специализированное обследование: УЗИ ЩЖ, определение антител к рТТГ – пациенткам с пониженным уровнем ТТГ, ТАБ– пациенткам с узловыми образованиями размером более 1 см в диаметре для уточнения их природы и исключения РЩЖ, сцинтиграфию ЩЖ с изотопом техниция Tc^{99m}- пациенткам с гиперфункцией ЩЖ, а также оперированных по поводу РЩЖ. Последующее включение в программу ЭКО после проведенного лечения тиреоидной патологии допускалось при соблюдении следующих условий: 1) уровень ТТГ у пациенток не должен превышать 2,5 мЕд/л; 2) женщины, оперированные по поводу РЩЖ, включались в программу ЭКО только с согласия наблюдающего их онколога; 3) женщинам, получавшим лечение I-131 (по поводу ДТЗ или РЩЖ) разрешалось проведение ЭКО не ранее, чем через 6 месяцев после завершения РЙТ.

Вторым этапом проводилась стандартная программа ЭКО. Всем пациенткам, включенным в исследование, проводился перенос 1 эмбриона в полость матки. При определении ЧНБ на ПЭ учитывали только клинически подтвержденную беременность, диагностированную с помощью УЗИ на 21-28-й день после переноса (ДПП) эмбрионов. Показатель частоты ранних репродуктивных потерь (в I триместре) рассчитывали от числа зарегистрированных клинических беременностей.

Пациенткам в проспективном исследовании дополнительно проводилась оценка динамики уровня ТТГ: 1) в день инъекции триггера овуляции

(препарата ХГЧ); 2) в день ТВП; 3) в день ПЭ; 4) на 5-й ДПП; 5) на 14-й ДПП; 6) в 7-8 недель беременности; 7) в 12 недель беременности.

При выявлении первичного гипотиреоза либо декомпенсации функции ЩЖ, проводилась своевременное назначение/корректировка терапии препаратами L-T4. При отсутствии положительной динамики уровня ТТГ на фоне проводимой терапии проводилась криоконсервация эмбрионов с целью отсроченного переноса после достижения компенсации гипотиреоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе групп I а, I б, II б, III была проведена оценка следующих параметров: ведущий фактор бесплодия, средний возраст пациенток, уровень АМГ, количество антральных фолликулов, вид протокола ЭКО (с антГнРГ либо с аГнРГ), ответ яичников на ССО, частота оплодотворения и выхода бластоцист, ЧНБ и частота ранних репродуктивных потерь. Также мы рассчитали процент пациенток с повышением уровня ТТГ в протоколах ЭКО и после ПЭ, причем вычислив на каком именно этапе чаще повышается данный гормон, с целью своевременного назначения или корректировки заместительной гормональной терапии. Пациенткам перечисленных групп провели исследование уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови. Дополнительно в контрольной группе III мы проанализировали ответ яичников на ССО в зависимости от повышения уровня ТТГ.

Среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ в анамнезе (группа II а) проведен проспективный и ретроспективный анализ таких параметров как: проведение РЙТ, возраст пациенток, время с момента окончания терапии до вступления в протокол ЭКО, время наблюдения после окончания программ ЭКО, уровень АМГ, количество ооцитов, полученных при ТПВ яичников, ЧНБ на ПЭ, частота отмен переноса эмбрионов, частота ранних репродуктивных потерь.

На первом этапе среди пациенток, вступающих в протоколы ЭКО, исследована распространенность заболеваний ЩЖ. При анализе структуры заболеваний ЩЖ - у 250 пациенток из 1000 была диагностирована та или иная тиреоидная патология. При этом АИТ встречался у 49 пациенток (19,6%), что

наглядно демонстрирует достаточно большую распространенность данного заболевания.

При оценке факторов, приводящих к бесплодию, у женщин в зависимости от наличия сопутствующей патологии ЩЖ, было выявлено, что ведущее место в структуре причин бесплодия среди пациенток групп I а, I б, II б, III занимал трубно-перитонеальный фактор. Однако, достоверные различия по искомому показателю не обнаружены.

Нами не было выявлено статистически значимой разницы по среднему возрасту пациенток в группах I а, I б, II б, III. При этом во всех группах превалировало количество пациенток оптимального репродуктивного возраста до 35 лет и составляло от 60 до 66,7%. Также в группах не было достоверных различий по виду бесплодия – первичное или вторичное.

При оценке количества проводимых попыток ЭКО среди пациенток с АИТ достоверно чаще отмечались повторные программы ЭКО по сравнению с пациентками остальных групп (p=0.032) (табл. 1). Таким образом, АИТ является фактором, ухудшающим репродуктивные прогнозы пациенток, приводя к необходимости повторных циклов ЭКО.

Таблица 1 – количество попыток ЭКО у пациенток групп I а, I б, II б, III

Количество попыток ЭКО	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III группа)*	*P*
Номер попытки	1,7±0,8	**2,2±0,4***	1,5±0,7	1,3±0,6	0,03247
1 попытка	15 (50 %)	**7 (23,3 %)***	20 (66,7 %)	46 (76,7 %)	<0,001
2 попытки	8 (26,7 %)	**16 (53,3 %)***	4 (13,3 %)	8 (13,3 %)	<0,001
3 попытки	7 (23,3 %)	4 (13,3 %)	5 (16,7 %)	4 (6,7 %)	0,1582
4 попытки	(0 %)	3 (10 %)	1 (3,3 %)	2 (3,3 %)	0,4941

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, гипотиреоз, контроль

Статистический анализ вида протокола ЭКО не выявил значимых различий в группах, p>0,05.

Бедный ответ яичников на ССО в программах ЭКО преобладал в группе пациенток с АИТ и встречался в 42% случаев, p=0,03 (табл. 2). Данный факт

указывает на то, что АИТ снижает эффективность программ ВРТ, приводя к бедному ответу яичников на ССО.

Таблица 2 – ответ яичников на ССО в программах ЭКО у пациенток групп I а, I б, II б, III

Ответ яичников на ССО	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III группа)*	p
Бедный (≤4 ооцитов)	23,3 %	**42 %***	25,7 %	19,4 %	0,03
Оптимальный (5-17)	65,7 %	50 %	58 %	68 %	0,07
Гиперэргический (≥17 ооцитов)	11,7 %	8 %	16,3 %	12,6 %	0,18

Примечание: *p<0,05, бедный (≤4 ооцитов)ответ яичников на ССО наблюдался достоверно чаще в группе пациенток с АИТ

На следующем этапе каждой пациентке, включенной в исследование, проводилась оценка ОР путем исследования уровня АМГ и количества антральных фолликулов. С целью исключения возрастного фактора, снижающего уровень АМГ, пациентки групп Iа, Iб, IIб, III были разделены по возрасту: до 35 лет и ≥ 35 лет. Анализ уровня АМГ в зависимости от возраста пациенток продемонстрировал, что среди женщин с АИТ как в молодом так и в позднем репродуктивном возрасте имело место достоверное (p<0,001) снижение его уровня. Аналогичная картина наблюдалась при изучении количества антральных фолликулов в яичниках – у пациенток с АИТ достоверно чаще отмечалась редукция ОР (для подгруппы < 35, p=0,007; для подгруппы ≥ 35, p=0,02). Подробные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3 – уровень АМГ и среднее количество антральных фолликулов у пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*		**АИТ** *(I б группа)*		**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*		**Контрольная** *(III) группа*		*p*
	<35	≥ 35	<35	≥35	<35	≥ 35	< 35	≥ 35	
Уровень АМГ	3,5 (1,6-,7,0)	1,6 (1,2-3,7)	**1,8** (1,2-3,6) *	**1,4** (1,0-2,0) *	2,7 (1,7-4,8)	2,2 (1,3-3,9)	2,4 (1,3-3,8)	3,5 (1,7-6,8)	Для подгруппы <35 p<0,001 Для подгруппы ≥35 p<0,001
Среднее количество антральных фолликулов	15,9±2,1	12,2±1,8	**12,0**±1,6*	**8,1**±0,7*	16,8±2,4	13,1±2,3	18,2±1,7	12±1,2	Для подгруппы <35 p=0,007 Для подгруппы ≥35 p=0,02

Примечание: * при сравнении подгрупп <35 лет АМГ существенно ниже в АИТ по сравнению с группами I а, II б и с контрольной p<0,001, p=0,003, p=0,023 соответственно; при сравнении подгрупп ≥35 лет АМГ существенно ниже в АИТ по сравнению с группами I а, II б и с контрольной p=0,037, p<0,001 p<0,00 1соответственно

Средняя частота оплодотворения ооцитов у пациенток варьировалась от 66,7% до 77,8% дней и статистически не отличалась между группами, p=0,622 (табл. 4).

При изучении частоты выхода бластоцист было установлено, что у пациенток с АИТ, по сравнению с пациентками с другой тиреоидной патологией и контрольной группой, имело место достоверное снижение процента выхода бластоцист, т. е. снижение количества эмбрионов хорошего качества на 5 сутки культивирования (20%, p=0,0216). Также среди пациенток данной группы отмечалось статистически значимое повышение частоты отмен переносов эмбрионов - 50%, p<0,001 (табл. 4). Следует отметить, что у пациенток I а и II б групп причиной отмены переноса эмбрионов в полость матки являлась стойкая декомпенсация функции ЩЖ - отсутствие эффекта от корректировки и назначения заместительной гормональной терапии. В группе пациенток с АИТ (II б) у 9 женщин (60%) причина отмены переноса эмбрионов была аналогичной, а у 6 пациенток (40%) - низкое морфологическое качество эмбрионов. Подробные данные приведены в таблице 4.

Результаты сравнительного анализа эффективности программ ЭКО по показателю ЧНБ из расчета на перенос эмбрионов продемонстрировали, что у пациенток с АИТ ЧНБ на ПЭ составила 20%, что достоверно ниже, чем среди пациенток с другими заболеваниями ЩЖ и в контрольной группе (p=0,001). Только у 1 пациентки с АИТ произошел неполный самопроизвольный аборт в 7-8 недель гестации. Среди пациенток групп I а, II б, III ранние репродуктивные потери не встречались (p=0,793). Благоприятное течение 1 триместра беременности среди пациенток в нашем исследовании, возможно связано со своевременной диагностикой и лечением первых проявлений гипотиреоза и его декомпенсации (табл. 4).

Таблица 4 – частота оплодотворения и выхода бластоцист, частота отмен переноса эмбрионов, частота наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в программах ЭКО среди пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемые параметры	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз иного генеза** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III группа)*	P
% оплодотворения	66,7% (50%-87,5%)	77,8 %(66,6%-94%)	75% (62%-100%)	75% (50%-85,7%)	0,622
% выхода бластоцист	46% (16,7%-63%)	**20% (10%-50%)***	44,4% (25%-66,8%)*	35% (16,7%-54%)	0,0216
Частота отмен переноса	7/30 (23,3 %)	**15/30 (50 %)***	6/30 (20 %)	(0 %)	<0,001
Частота наступления беременности	12/23 (52,2 %)	**3/15 (20%)***	11/24 (45,8 %)	27/60 (45 %)	0,001
Частота ранних репродуктивных потерь	-	1/3 (33,3 %)	-	-	0,793

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, гипотиреоз, контроль

При исследовании динамики уровня ТТГ обнаружено, что у всех пациенток с тем или иным заболеванием ЩЖ отмечалось статистическое значимое повышение доли пациенток с уровнем ТТГ выше референсных значений, по сравнению с контрольной группой (p=0,0368), причем независимо от этапа протокола ЭКО и во время беременности (табл. 5).

Таблица 5 – количество пациенток (в %), у которых повышался уровень ТТГ в протоколе ЭКО и после ПЭ, независимо от этапа протокола, в группах I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** *(I а группа)*	**АИТ** *(I б группа)*	**Гипотиреоз** *(II б группа)*	**Контрольная** *(III группа)*	*p*
% пациенток с повышением уровня ТТГ в протоколе ЭКО	21 (70 %)	22 (73,3 %)	20 (66,7 %)	**28 (46,7 %)***	0,0368

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия по сравнению с группами АТ-ТПО, АИТ, Гипотиреоз

Интересный факт – среди пациенток с носительством АТ-ТПО и гипотиреозом иного генеза уровень ТТГ преимущественно повышался в день ТВП (70% и 66,7% случаев соответственно); тогда как в группе АИТ в день переноса эмбрионов (73,3% случаев) (рис.2).

Также следует отметить факт, что у пациенток с гипотиреозом иного генеза при своевременной корректировке заместительной гормональной терапии, отмечается быстрая компенсация гипотиреоза (на 14 ДПП и во время

беременности у 100% пациенток уровень ТТГ в пределах референсных значений). Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО и АИТ компенсация гипотиреоза достигается лишь к 12 неделям гестации (рис. 2).

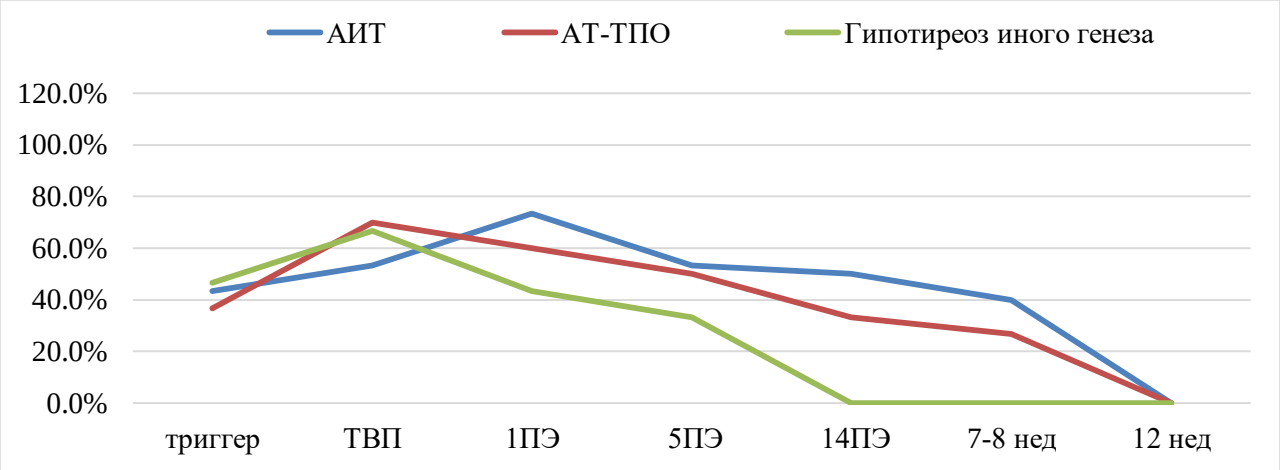

Рисунок 2 - Изменение доли пациенток, у которых ТТГ >2.5 в зависимости от этапа программы ЭКО и после переноса эмбрионов, в процентах %.

Также следует отметить, что среди пациенток с повышением уровня ТТГ в контрольной группе преобладал оптимальный и гиперэргический ответ яичников на ССО (в 50% и 35,7% случаев соответственно), что статистически значимо, p=0,002 (табл. 6).

Таблица 6 – распределение пациенток контрольной группы с повышением уровня ТТГ в протоколе ЭКО и после ПЭ в зависимости от ответа яичников на ССО.

Ответ яичников на ССО	**Бедный (≤4 ооцитов)**	**Оптимальный (5-17)**	**Гиперэргический (≥17 ооцитов)**	p
Пациентки контрольной группы с повышением уровня ТТГ	4/28 (14,3 %)	**14/28 (50,0 %)***	**10/28 (35,7 %)***	<0,002

Примечание: *p<0,05 статистически значимое преобладание ответа по сравнению с другими ответами

При исследовании уровня витамина D обнаружено, что среди пациенток с АИТ (I б группа) и с гипотиреозом иного генеза (II б группа) отмечалась достоверно более высокая распространенность нарушений в обмене холекальциферола по сравнению с пациентками с компенсированной функцией ЩЖ (I а и III группы) – 86,7% и 83,3% против 60% и 66,7% соответственно, p = 0,0422 (табл. 7).

Таблица 7 – распространенность нарушений в обмене холекальциферола среди пациенток групп I а, I б, II б, III

Исследуемый параметр	**Носительство АТ-ТПО при нормальном уровне ТТГ** ***(I а группа)***	**АИТ** ***(I б группа)***	**Гипотиреоз** ***(II б группа)***	**Контрольная** ***(III группа)***	***p***
Пациентки с нарушениями в обмене витамина D	18/30 (60%)	**26/30 (86,7%)***	**25/30 (83,3%)***	40/60 (66,7%)	0,0422

Примечание: *p<0,05 статистически значимые показатели

Причем при изучении степени выраженности гиповитаминоза D, обнаружено, что у пациенток с АИТ и гипотиреозом иного генеза преобладал дефицит витамина D (в 65% и 68% случаев соответственно). Тогда как у пациенток с носительством АТ-ТПО и эутиреозе и при отсутствии заболеваний ЩЖ преимущественно встречалась недостаточность витамина D (в 70% и 65% случаев соответственно). Это указывает на более глубокую степень нарушений обмена витамина D у пациенток с гипотиреозом.

Группу II а представляли 43 пациенток (78,2%) с гипотиреозом, обусловленным ДТЗ, и 12 пациенток (21,8%) с РЖЩ в анамнезе.

7 пациенткам с ДТЗ была проведена РЙТ (16,3%), 36 пациенток (83,7%) прошли неэффективную терапию тиреостатиками и последующую тиреодэктомию в связи с рецидивом тиреотоксикоза. Всем пациенткам с РЩЖ проведена тиреоидэктомия, 10 дополнительно РЙТ (83,3%) в связи с выявленными метастазами в регионарные лимфатические узлы. Как видно по рисунку 3 имелись статистически значимые различия по частоте РЙТ среди пациенток с ДТЗ и РЩЖ (p<0,034).

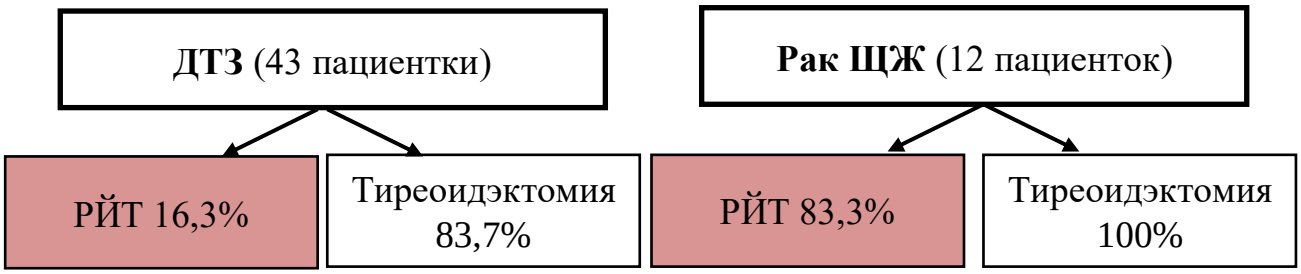

Рисунок 3 – Распределение пациенток группы II а по диагнозу и виду терапии.

Средний возраст пациенток с ДТЗ составлял 38,8±3,1 лет, с РЩЖ 34,6±4,8 лет (табл. 8). Временной промежуток между завершением лечения патологии ЩЖ и вступлением в программу ЭКО у пациенток с РЩЖ составлял от 3,5 до 10,5 лет (медиана 6,5 лет), причем у лиц после РЙТ - от 3,5 лет. У женщин с ДТЗ аналогичный временной промежуток варьировал от 2 до 5 лет (медиана - 3 года), у пациенток после РЙТ - от 2 лет. Таким образом, пациентки с ДТЗ были преимущественно позднего репродуктивного возраста, по сравнению с пациентками с РЩЖ в анамнезе (p=0,028), и соответственно это требовало скорейшего вступления в протокол, p<0,001 (табл. 8). Гистологически у всех пациенток был подтвержден папиллярный РЩЖ. Наблюдение после выполненных программ ЭКО проводилось от 1 года до 9 лет как у пациенток с ДТЗ, так и с РЩЖ (медианна 3,8 и 4,6 лет соответственно) (табл. 8).

Таблица 8 – средний возраст пациенток, время до вступления в протокол и наблюдения после протокола ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ

Исследуемые параметры	**ДТЗ**	**Рак ЩЖ**	***P***
Средний возраст пациенток	**38,8±3,1***	34,6±4,8	0,028
Время до вступления в протокол	**3 (2-5) ***	6,5 (3,5-10,5)	<0,001
Наблюдение после протокола	3,8±1,7	4,6±2,2	0,861

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия

Уровень ТТГ был в целевом диапазоне до вступления в программу ЭКО и после её завершения. При наступлении беременности дозировка заместительной гормональной терапии корригировалась эндокринологом. Среди больных, оперированных в прошлом по поводу РЩЖ, не было зарегистрировано ни одного случая отдаленных метастазов в течение всего периода наблюдения, составлявшего от 1 до 9 лет после выполненной программы ВРТ и включавшего гестационный период у женщин с индуцированной беременностью.

Как видно из таблицы 9 статистический анализ показателя АМГ и количества ооцитов, полученных при ТВП в программах ЭКО, выявил значимые различия в группах. Так, среди пациенток с ДТЗ отмечалось достоверное снижение уровня АМГ, в сравнении с показателем АМГ пациенток

с РЩЖ (средний показатель 1.0 и 3.0 соответственно) (p=0,06). Аналогично у пациенток с ДТЗ чаще встречался бедный ответ яичников на ССО (в среднем 5 ооцитов), тогда как у пациенток с РЩЖ был оптимальный ответ (от 10 до 15 ооцитов) (p<0,001). Данные факты свидетельствуют о том, что репродуктивный потенциал у пациенток с ДТЗ значительно ниже.

Таблица 9 – показатель АМГ и количество ооцитов, полученных при ТВП в программах ЭКО, у пациенток с ДТЗ и раком ЩЖ

Исследуемые параметры	**ДТЗ**	**Рак ЩЖ**	***P***
АМГ	**1,0 (0,7-2,0) ***	3 (2,5-7,5)	0,006
Количество ооцитов, полученных при ТВП	**5 (2-8) ***	11,5 (10-15,5)	<0,001

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия

ЧНБ на ПЭ составляла 26,3% у пациенток с ДТЗ и 66,7% у женщин с РЩЖ, p<0,042 (рис.4). Частота отмен переноса эмбрионов среди пациенток с ДТЗ была 55,8%, а с РЩЖ 25% (рис. 4). Перенос эмбрионов не производился из-за остановки развития или получения эмбрионов низкого морфологического качества (p<0,0397). Течение беременности – неразвивающаяся беременность была подтверждена только у 1пациентки с ДТЗ и 1 пациентки с РЩЖ.

Рисунок 4 – частота отмен переноса эмбрионов и частота наступления беременности на перенос эмбрионов в программах ЭКО у пациенток с ДТЗ и РЩЖ.

Все дети, рожденные у пациенток в нашем исследовании, обладали нормальными росто-весовыми показателями, не имели врожденных пороков развития, соматической патологии, проявлений неонатального гипотиреоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя представленный материал, можно заключить, что полученные нами результаты указывают на важную роль АИТ в неблагоприятных исходах программ ВРТ, тогда как среди пациенток с носительством АТ-ТПО и эутиреозом, гипотиреозом иного генеза в стадии компенсации исходы не отличались от среднестатистических данных женщин без заболеваний ЩЖ. Иная ситуация складывалась у пациенток с АИТ, наличие которого даже при условии его успешной гормональной компенсации ассоциировалось с достоверной редукцией ОР, снижением частоты выхода бластоцист и ЧНБ на ПЭ, повышением частоты отмен переноса эмбрионов в программах ЭКО ввиду их низкого морфологического качества. По нашему мнению, недостаточная эффективность программ ЭКО у пациенток с АИТ связана не только с наличием антитиреоидных антител, но и с длительно текущим и порой не компенсированным гипотиреозом. Однако следует отметить, что компенсированная патология ЩЖ, независимо от ее генеза, не увеличивает частоту ранних репродуктивных потерь.

РЙТ не влияет на фертильность, не вызывая редукцию ОР и снижение эффективности программ ЭКО. Низкий репродуктивный потенциал и неблагоприятные исходы программ ЭКО у пациенток с ДТЗ связаны не с РЙТ, а вызваны влиянием длительно текущего рецидивирующего тиреотоксикоза, частыми колебаниями уровня ТТГ, неэффективным лечением тиреостатиками. Таким образом, пациенткам данной группы, при наличии у них репродуктивных планов, рекомендовано проведение радикального лечения – операции либо РЙТ.

Несмотря на нерешенность вопроса о том, что возникает первым - гипотиреоз или гиповитаминоз D, их взаимосвязь в нашем исследовании была вполне наглядно продемонстрирована.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с АИТ по сравнению с пациентками с другой патологией ЩЖ (носительством АТ-ТПО при эутиреозе, гипотиреозе иного генеза) достоверно чаще отмечается **редукция овариального резерва** и **снижение показателей фолликуло- и эмбриогенеза** (выше частота бедного ответа яичников на ССО (42%), снижается частота выхода бластоцист (20%), увеличивается частота отмен переноса эмбрионов (50%)).
2. У пациенток с АИТ **частота наступления беременности на перенос эмбриона** достоверно ниже (20%) по сравнению с пациентками с носительством АТ-ТПО (52,2%) и гипотиреозом иного генеза (45,8%). Своевременная коррекция гипотиреоза у пациенток на всех этапах протоколов ЭКО заместительной гормональной терапией препаратами L-T4, позволяет достичь показателя **частоты ранних репродуктивных потерь** на среднестатистическом уровне.
3. У пациенток с патологией ЩЖ и наличием медикаментозного эутиреоза в программах ЭКО наблюдается **повышение уровня ТТГ в 3-х реперных точках** (в день ТВП, в день ПЭ, на 5-й ДПП). В частности у пациенток с носительством АТ-ТПО при эутиреозе в 70% случаев, с АИТ - в 73% и у 66,7 % пациенток с гипотиреозом иного генеза.
4. У пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и **без сопутствующих заболеваний ЩЖ** в 46,7% случаев отмечается повышение уровня ТТГ в день инъекции триггера овуляции, причем преимущественно при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на ССО.
5. У пациенток с гипотиреозом **распространенность гиповитаминоза D** составляет в среднем 85% в зависимости от заболевания, что значительно выше, чем у пациенток без тиреоидной патологии (66,7%). При этом у пациенток с гипотиреозом превалировал дефицит витамина D по сравнению с недостаточностью.
6. У пациенток с **раком ЩЖ и ДТЗ** в анамнезе использование программ ВРТ не приводит к декомпенсации гипотиреоза. Наличие рака ЖЩ в анамнезе

пациенток, а также проведение РЙТ не оказывает отрицательного влияния на состояние овариального резерва и эффективность программ ЭКО (количество ооцитов, полученных при ТВП, ЧНБ на ПЭ, частоту отмен переносов эмбрионов). Тогда как длительное использование тиреостатиков у пациенток с ДТЗ снижает эффективность реализации репродуктивной функции по перечисленным показателям.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании выполненной работы нами созданы практические рекомендации по прегравидарной подготовке и обследованию в протоколах ЭКО пациенток с заболеваниями ЩЖ, а также при отсутствии тиреодной патологии.

1. У пациенток с заболеваниями ЩЖ в программах ЭКО необходимо динамическое исследование уровня ТТГ в трех реперных точках:

- в день трансвагинальной пункции фолликулов,
- в день переноса эмбрионов
- на 5-е сутки после переноса эмбрионов

с целью своевременного назначения либо коррекции дозировки получаемой терапии. При отсутствии положительной динамики уровня ТТГ, рекомендована криоконсервация эмбрионов и отсроченный перенос после достижения референсных значений ТТГ (менее 2,5 мЕд/л).

2. Пациенткам без заболеваний ЩЖ с трубно-перитонеальным фактором бесплодия при оптимальном и гиперэргическом ответе яичников на ССО в программах ЭКО, целесообразно проведение контроля уровня ТТГ в день инъекции триггера овуляции с целью своевременной терапии гипотиреоза.

3. Всем пациенткам, вступающим в протоколы ЭКО, целесообразно определение уровня витамина D. А пациенткам с гипотиреозом исследование витамина D на прегравидарном этапе должно носить обязательный характер с целью своевременной коррекции гиповитаминоза.

4. Пациенткам с ДТЗ, планирующим проведение ЭКО, предпочтительно использование РЙТ или оперативного лечения с целью повышения результативности ВРТ.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Краснопольская К.В. Эффективность программ ЭКО у пациенток с заболеваниями щитовидной железы / К.В. Краснопольская, Ф.Ф. Бурумкулова, Ч.Г. Гутуева, Е.А. Соколова, К.М. Исакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20. – № 2. – С. 64–70 (Перечень ВАК РФ).
2. Краснопольская К.В. ЭКО у женщин с бесплодием и патологией щитовидной железы / К.В. Краснопольская, Ф.Ф. Бурумкулова, Ч.Г. Гутуева, Е.А. Соколова, К.М. Исакова// Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – №3. – С.46–52 (Перечень ВАК РФ).
3. Краснопольская К.В. Распространенность гиповитаминоза D и его связь с тиреоидной патологией у женщин, страдающих бесплодием / К.В. Краснопольская, М.Р. Оразов, Ф.Ф. Бурумкулова, И.Ю. Ершова, Ч.Г. Гутуева, Е.В. Лагутина// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21. – № 3. – С. 67–73 (Перечень ВАК РФ, Scopus).
4. Краснопольская К.В. Принципы подготовки больных с заболеваниями щитовидной железы перед проведением программ экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснопольская, Ф.Ф. Бурумкулова, И.Ю. Ершова, Е. Ю. Огнева, К.М. Исакова, Е.А. Соколова, Ч.Г. Гутуева / Информационно-методическое письмо. – Москва: МАКС Пресс, 2019. – 24 с. ISBN 978-5-3 17-06436-5.