

14. World Health Organization (WHO). Congenital anomalies factsheet. 2020.
15. Pregnant Women's Knowledge of Teratogens: Systematic Review. Journal of Maternal-Fetal Medicine. 2020.
16. March of Dimes. Prenatal education and awareness programs. 2021.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Guidelines on Substance Use in Pregnancy. 2021.
18. UNICEF. Health literacy and pregnancy outcomes. Global Review. 2020.
19. Environmental Protection Agency (EPA). Environmental contaminants and birth defects, Report. 2020.
20. Mayo Clinic. Chronic conditions and pregnancy: clinical guidance. 2021.
21. Lancet Global Health. Social determinants and pregnancy outcomes. 2021.
22. World Bank. Socioeconomic inequalities and maternal health report. 2020.

УДК: 618.177-089.888.11:616.441-008.63:616-073

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИРЕОЗА НА КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСТРОКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Шодиева Х.Т., Насырова Х.К., Жилонова А.Н.
Ташкентский государственный медицинский университет

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi gipotireozda bepustligi bo'lgan ayollarda ekstrakorporal urug'lantirish (EKU) dasturlari samaradorligini baholash edi. Homilador bo'lgunga qadar qalqonsimon bez funksiyasining holatiga qarab davolangan, bepustlik va gipotireozga chalingan 92 nafar ayol tekshirildi. Bemorlar terapiyadan keyin ikki guruhga bo'lingan: 1-guruh ($n=57$) - $TTG < 2,5$ mME/l va 2-guruh ($n=35$) - $TTG \geq 2,5$ mME/l. Embriionlarni ko'chirish bemorlarning 81,5 foizida (75), homiladorlik 62,7 foizida (47) amalga oshirilgan. 2-guruhda homiladorlik chastotasi ishonchli ravishda past edi (70,6% ga nisbatan 45,8%; $p=0,039$), tushish chastotasi esa yuqori (16,6% ga nisbatan 36,4%; $p=0,020$) 1 guruhdagi ayollarga nisbatan. TTGning yuqori darajasi ($>2,5$ mME/l) homiladorlikning chastotasi va kechishiga ta'sir qilishi isbotlandi. Natijalar IVF bilan og'rikan ayollarda TTG darajasini optimallashtirish uchun pregravidar skrining va levotiroksin bilan yetarli darajada davolash zarurligini ta'kidlaydi.

Kalit so'zlar: gipotireoz, ekstrakorporal urug'lanish, tireotropgormon, homiladorlik.

Одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у женщин репродуктивного возраста является заболевание щитовидной железы. Явный гипотиреоз наблюдается примерно у 0,3–0,7% этой группы населения, а у 2–7% женщин наблюдается субклинический гипотиреоз, определяемый как повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови при нормальном уровне свободного тироксина (свТ4) и отсутствии явных симптомов гипотиреоза [1,2,7,11].

SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the IVF programs in women with infertility and hypothyroidism. A total of 92 women with infertility and hypothyroidism were examined, who received treatment depending on the state of thyroid function before conception. The patients were divided into two groups after therapy: group 1 ($n=57$) – $TSH < 2.5$ mIU/L and group 2 ($n=35$) – $TSH \geq 2.5$ mIU/L. Embryo transfer was performed in 81.5% (75) of patients, pregnancy occurred in 62.7% (47). In group 2, the pregnancy rate was significantly lower (45.8% vs. 70.6%; $p=0.039$), and the miscarriage rate was higher (36.4% vs. 16.6%; $p=0.020$) than in women in group 1. High TSH levels (>2.5 mIU/L) have been shown to affect the frequency and course of pregnancy. The results highlight the need for preconception screening and adequate levothyroxine therapy to optimize TSH levels in women undergoing IVF.

Keywords: hypothyroidism, IVF, thyroid-stimulating hormone, pregnancy.

Концентрация ТТГ в сыворотке крови выше референсных значений (0,5–4,5 мМЕ/л) связана с неблагоприятными последствиями для репродуктивной системы и беременности, включая бесплодие, выкидыши, преждевременные роды и врожденные дефекты, даже если уровень свободного тироксина находится в пределах нормы [3,5,6,14]. Международные рекомендации по лечению привычного невынашивания беременности единогласно утверждают, что уровень ТТГ у женщин с этим диагнозом и гипотиреозом должен быть $<2,5$ мМЕ/л [4,8,9]. Тем не менее влия-

ние колебаний уровня ТТГ в пределах референсных значений на репродуктивные функции у пациентов без вышеупомянутых диагнозов до сих пор неясно.

ТТГ и Т4 используются в качестве основных параметров для оценки функции щитовидной железы, учитывая, что оба показателя претерпевают изменения во время беременности, а значит, их концентрация должна быть стабильной до наступления беременности [8,12]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что для пациенток с субклиническим гипотиреозом, проходящих вспомогательные репродуктивные технологии, идеальным является уровень ТТГ в сыворотке крови $<2,5$ мМЕ/л, которого при необходимости можно достичь с помощью лечения левотироксином (LT4) [10,13]. Однако, применение LT4 у пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к щитовидной железе и уровнем ТТГ в пределах нормы вызывает споры, даже если уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л [4,8].

Существуют рекомендации по лечению при значениях ТТГ > 4 мМЕ/л; однако при значениях от 2,5 до 4,0 мМЕ/л все еще рассматривается заместительная терапия LT4, несмотря на ограниченные данные, сообщающие о влиянии на исходы беременности в этом диапазоне ТТГ, исследования противоречивы [9,11], что говорит об актуальности проблемы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с бесплодием при гипотиреозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены женщины фертильного возраста с диагнозом бесплодие различного генеза и гипотиреоз, обратившиеся в центр ЭКО. Пациенты старше 42 лет с диагностированным нарушением функции щитовидной железы, впервые диагностированным явным гипотиреозом, гипертиреозом,

аутоиммунным заболеванием щитовидной железы были исключены. Все пациентки прошли исследование перед началом ЭКО, в исследование включены 92 женщины с нормальным уровнем свободного Т4 в сыворотке, но повышенным уровнем ТТГ (>4 мМЕ/л) был диагностирован субклинический гипотиреоз, рекомендовано лечение (левотироксин) в соответствии от состояния функции щитовидной железы до применения процедуры ЭКО. После обследования и лечения, женщины были разделены на группы по уровню ТТГ до и во время беременности. В первую группу входили 57 женщин с уровнем ТТГ до 2,5 мМЕ/л, вторую группу составили 35 пациенток со значением ТТГ 2,5-4,0 мМЕ/л после лечения гипотиреоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых женщин составлял $32,8 \pm 2,3$ года (в диапазоне от 20 до 35 лет). У всех пациенток для контролируемой стимуляции яичников использовали стандартный протокол, когда один или несколько фолликулов достигал среднего диаметра ≥ 18 мм, проводился забор ооцитов под контролем УЗИ. Ооциты оплодотворялись и в зависимости от клинического состояния пациента проводился перенос свежих или замороженных эмбрионов на 3 или 5 день. Из 92 женщин перенос эмбрионов был осуществлен у 75 (81,5%), что составило в 1 группе 55,4% (51) во 2-ой группе у 26,1% (24) пациенток.

Повторное консультирование проведено примерно через 14 дней для оценки сывороточного хорионического гонадотропина и УЗИ (на 5-6 недели) для подтверждения беременности. Частота выкидышей определялась как отношение числа потерь плода до 20-й недели беременности, преждевременными родами считались роды до 37 недель. Из 75 женщин беременность наступила у 47 (62,7%), в 1 группе с уровнем ТТГ $\leq 2,5$ мМЕ/л - у 70,6%, а во 2-ой группе ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л - у 45,8% (табл.).

Характеристика женщин с уровнем ТТГ $\leq 2,5$ и ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л, получавших лечение левотриоксинном

	ТТГ $\leq 2,5$ мМЕ/л (n=57)	ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л (n=35)	P- значение
Возраст	$33,7 \pm 3,6$	$34,6 \pm 3,2$	0,398
ИМТ	$21,3 \pm 2,7$	$22,1 \pm 2,8$	0,752
Перенос эмбрионов	51 (89,4%)	24 (68,6%)	0,012
Результаты беременности			
Частота наступления беременности	70,6% (36/51)	45,8% (11/24)	0,039
Частота выкидышей	16,6% (6/36)	36,4% (4/11)	0,02
Преждевременные роды	19,4% (7/36)	27,3% (3/11)	0,67
Срочные роды	63,8% (23/36)	36,4% (4/11)	0,165

Во время беременности проводилось плановое обследование по протоколу антенатального ухода, дополнительно в каждом триместре беременности определялся уровень ТТГ и Т4, продолжался прием Левотироксина. Частота выкидышей в 1 группе составила 16,6%, во 2 группе 36,4%. Преждевременные роды в 1,5 раза выше наблюдались во 2 группе, тогда как роды после 37 недель были 1,7 раз выше в 1 группе, что составило 63,8%.

Полученные нами данные демонстрируют, что уровень ТТГ выше 2,5 мМЕ/л у женщин с гипотиреозом ассоциирован с более низкой частотой наступления беременности и большей частотой выкидышей после ЭКО. Эти результаты согласуются с данными других авторов, указывающих на то, что даже субклинические нарушения функции щитовидной железы могут отрицательно влиять на исходы вспомогательных репродуктивных технологий [4,8,9,11].

Важно отметить, что международные руководства (ATA, ETA) рекомендуют поддерживать уровень ТТГ <2,5 мМЕ/л у женщин, планирующих беременность или проходящих программы ЭКО. Наши данные подтверждают клиническую значимость данного подхода и необходимость своевременной коррекции дозы левотироксина у пациенток с гипотиреозом.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что повышение уровня ТТГ более 2,5 мМЕ/л у женщин с гипотиреозом ассоциировано с меньшей частотой наступления беременности и более высокой частотой выкидышей после ЭКО. Это подчеркивает необходимость своевременного скрининга и коррекции гипотиреоза как при планировании ЭКО, так и во время беременности для улучшения перинатальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander EK. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum // *Thyroid*. –2017. – № 27. –P.315–389.
- Anandappa S, Joshi M, Polanski L, Carroll PV. Thyroid disorders in subfertility and early pregnancy // *Ther Adv Endocrinol Metab*. –2020. doi: 10.1177/2042018820945855. PMID: 33133491.
- Jølvig LR, Larsen MD, Fedder J, Friedman S, Nørgård BM. The chance of a live birth after assisted reproduction in women with thyroid disorders // *Clin Epidemiol*. –2019. –№11. –P. 683–694. doi: 10.2147/CLEP.S208574
- Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes // *J Clin Endocrinol Metab*. –2020. №105(5). –e2015–23. doi: 10.1210/clinem/dgz275
- Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: Who should be treated and how? // *J Endocr Soc*. –2018. –№2(6). –P. 533–46. doi: 10.1210/js.2018-00090
- Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review // *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. –2018. –№65(2). –P. 107–13. doi: 10.1016/j.endinu.2017.11.009
- Mintziori G, Goulis DG, Kolibianakis EM. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? // *Curr Opin Obstet Gynecol*. –2016. –№28(3). –P. 191–7. doi: 10.1097/GCO.0000000000000263
- Negro R. Thyroid and assisted reproduction technologies: A brief clinical update with recommendations for practice // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. –2018. –№ 18(3). – P. 194–200. doi: 10.2174/18715303186661801311 03029
- Noli L, Khorsandi SE, Pyle A, Giritharan G, Fogarty N, Capalbo A, et al. Effects of thyroid hormone on mitochondria and metabolism of human preimplantation embryos. *Stem Cells*. –2020. –№38(3). –P. 369–81. doi: 10.1002/stem.3129
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction // *Eur Thyroid J*. –2021. – №9(6). –P. 281–295. doi: 10.1159/000512790.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline // *Fertil Steril*. –2015. –№ 104(3). –P. 545–53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028
- Sun Y Lee, Elizabeth N Pearce, Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. –2021. – №106. Issue 3. –P. 883–892 <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa945>
- Vomstein K, Aulitzky A, Strobel L, Bohlmann M, Feil K, Rudnik-Schöneborn S, et al. Recurrent spontaneous miscarriage: a comparison of international guidelines // *Geburtshilfe Frauenheilkd*. –2021. –№81(7). –P. 769–79. doi: 10.1055/a-1380-3657
- Shodieva H. T., Nazarova D. E, Parvizi N. I. Approach to the Management and Treatment of Women With Dysmenorrhea // *American Journal of Alternative Education*. –2024. –Vol. 1, No. 10, –P.61–64. <https://scientificbulletin.com/ind ex.php/AJAE>