

## ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© О.Р. Григорян<sup>1\*</sup>, Н.С. Красновская<sup>2</sup>, Р.К. Михеев<sup>3</sup>, И.С. Яровая<sup>1</sup>, Е.Н. Андреева<sup>1,3</sup>, И.И. Дедов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №9» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

В обзоре представлена информация о клинических исследованиях, в которых оценивалась связь носительства антитиреоидных антител (АТА) и состояния овариального резерва, а также эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Неоднозначность, а порой и противоположность выводов разных авторов позволяет рекомендовать взвешенно относиться к целесообразности скринингового обследования на АТА у женщин с нарушением репродуктивной функции, а также к предлагаемым в некоторых руководствах лечебным мероприятиям, основанным на результатах такого обследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *антимюллеров гормон; антитиреоидные антитела; бесплодие; овариальный резерв; функция щитовидной железы; аутоиммунные заболевания щитовидной железы.*

## OVARIAN RESERVE AND AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

© Olga R. Grigoryan<sup>1\*</sup>, Natal'ya S. Krasnovskaya<sup>2</sup>, Robert K. Mikheev<sup>3</sup>, Irina S. Yarovaia<sup>1</sup>, Elena N. Andreeva<sup>1,3</sup>, Ivan I. Dedov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>City polyclinic №9 of the Moscow Health Department, Moscow, Russia

<sup>3</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Present literature review provides information about clinical trials that evaluated the association of the carriage of antithyroid antibodies (ATA) and the reduction of the ovarian reserve, as well as the effectiveness of assisted reproductive technologies. The ambiguity and sometimes the opposite of the conclusions of different authors, makes it possible to recommend a balanced attitude to the advisability of screening for ATA in women with a reproductive dysfunction as well as the therapeutic measures proposed in some guidelines based on the results of such examination.

**KEYWORDS:** *anti-mullerian hormone; anti-thyroid antibodies; infertility; ovarian reserve; thyroid function; thyroid autoimmunity.*

Среди эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста лидирует патология щитовидной железы. Субклинический гипотиреоз может приводить к нерегулярности менструального цикла, синдрому «хронической» ановуляции, ассоциации гипотиреоза с бесплодием, что свидетельствует о влиянии тиреоидного статуса на рост и созревание фолликулов [1]. Данное наблюдение привело к рекомендациям в назначении препаратов тироксина желающим забеременеть женщинам при уровне тиреотропного гормона (ТТГ) от 2,5 мкМЕ/мл и выше [2]. Однако результаты клинических исследований, касающихся данного вопроса, противоречивы. Так, исследование Reh и соавт. показало отсутствие различий в частоте наступления беременности и родов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) при выборе порогового значения ТТГ 2,5 или 4,5 мкМЕ/мл [3], в другом исследовании уровень ТТГ менее 2,5 мкМЕ/мл и уровень антимюллерова гормона (АМГ) более 1,4 нг/мл оказались независимыми предикторами достижения успешной беременности с родами при необъяснимом бесплодии [4]. Выявлена взаимосвязь между наличием

аутоиммунной патологии щитовидной железы и снижением фертильности даже при нормальном уровне ТТГ [5, 6, 7], однако результаты также противоречивы.

Целью настоящего обзора, выполненного в рамках гранта РНФ № 17-75-30035, является систематизация современной информации о влиянии аутоиммунной патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин. Для понимания методологических подходов к изучению указанной проблемы необходимо коротко остановиться на основных понятиях репродуктивной медицины.

Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов. Подавляющее большинство показателей овариального резерва характеризует гормонзависимую стадию роста



фолликулов. К ним относятся определение базальных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также ультразвуковое определение числа антральных фолликулов и объема яичников [8]. Однако в последние годы в результате целого ряда исследований установлено, что наиболее чувствительным маркером овариального резерва является сывороточный уровень АМГ, продуцируемого клетками гранулы фолликулов от преантральных стадий созревания до стадии больших антральных фолликулов [8, 9]. Овариальный резерв наряду с возрастом пациентки, видом протокола контролируемой гиперстимуляции яичников и дозой гонадотропина является одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на успех вспомогательных репродуктивных технологий.

Одно из первых исследований, посвященных оценке связи наличия аутоиммунных антител и фертильности, провели Wilson С. и соавт. в 1975 г. [10]. Авторы показали отсутствие зависимости между наличием антитиреоидных антител (АТА) и репродуктивной функцией. Однако спустя 20 лет, в исследовании Roussev R.G. и соавт. [11] частота выявления АТА у больных с бесплодием оказалась равна 8% против 0% в группе контроля.

В 1997 г. Geva E. и соавт. [12] провели исследование, в которое включили 40 больных с идиопатическим (необъяснимым) бесплодием, 40 пациенток с бесплодием вследствие обструкции маточных труб и 40 здоровых, ранее не рожавших женщин. Оценивали уровни АТА к микросомальной фракции тироцитов и к тиреоглобулину (АТ-ТГ). Частота выявления АТА составила 20% в группе идиопатического бесплодия, 17,5% – в группе с патологией маточных труб и только 5% в группе здоровых добровольцев ( $p < 0,05$  при сравнении по данному параметру между здоровыми женщинами и обеими группами больных бесплодием).

В дальнейшем такая корреляция была подтверждена: в одном ретроспективном исследовании частота выявления АТА у больных, вошедших в программы ВРТ, составила 19% против 15% в группе контроля [13], в другом исследовании частота выявления аутоантител (включая антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и АТ-ТГ) также оказалась выше в группе больных с бесплодием. В то же время в исследовании 2001 г. Reimand K. и соавт. [14] показали отсутствие различий в частоте выявления АТА в группе женщин с бесплодием и в группе контроля.

В нескольких исследованиях показана ассоциация между выявлением АТА и специфическими причинами

бесплодия. Так, Porree К. и соавт. [15] провели проспективное исследование с участием 438 женщин (средний возраст  $32 \pm 5$  лет) с бесплодием различной этиологии и 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Целью исследования явилось сравнение распространенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и латентных нарушений ее функции. В 45% случаев основной причиной бесплодия являлась патология у партнерши, из них 11% – эндометриоз, 30% – заболевания маточных труб и 59% – овариальная дисфункция. Мужской фактор имел место в 38% случаев, идиопатическое бесплодие – в 17%. В целом средний уровень ТТГ оказался достоверно выше в группе женщин с бесплодием по сравнению со здоровыми женщинами (1,3 против 1,2 мМЕ/л). Выходящий за нормальные пределы уровень ТТГ встречался в группах одинаково часто. АТ-ТПО чаще определялись у женщин из бесплодных пар, чем у здоровых (14% и 8% соответственно), однако различия не достигали статистической значимости. В то же время в парах с женским фактором бесплодия носительство АТА выявлялось гораздо чаще, чем в группе контроля: 18% против 8%, при этом наибольший процент позитивных по АТ-ТПО женщин наблюдался у больных эндометриозом с бесплодием. В группе пар с бесплодием повышение уровня АТА сопровождалось значимо большей частотой выявления гипо- и гиперфункции щитовидной железы по сравнению с женщинами из той же группы, но с нормальным уровнем АТ-ТПО. Таким образом, в данном исследовании среди женщин с бесплодием значимо чаще встречалась аутоиммунная патология щитовидной железы, причем более всего указанная закономерность была характерна для больных эндометриозом. Аналогичные результаты получили Abalovich М. и соавт. [16] (частота выявления АТА в группе больных бесплодием с эндометриозом 25% против 14% в группе здоровых женщин). Есть также сообщения о большей частоте выявления АТА у больных бесплодием с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [7, 17] и преждевременной недостаточностью яичников [16].

В таблице 1 представлено сравнение частоты позитивности по АТА у больных бесплодием и у здоровых женщин.

Grassi G. и соавт. [18] изучили уровень ТТГ, свободного тироксина, а также уровни антител к микросомам и антител к тиреоглобулину у 149 женщин с бесплодием. В случае отклонения каких-либо из изученных лабораторных параметров от нормы дополнительно проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и определяли неспецифические аутоиммунные антитела.

**Таблица 1.** Сравнение частоты позитивности по АТА у больных бесплодием и у здоровых женщин.

Ссылка	Частота выявления АТА при бесплодии	Частота выявления АТА у здоровых женщин	Уровень значимости различий (p)
Geva et al. [12]	20% (идиопатическое бесплодие) 17,5% (трубное бесплодие)	5%	<0,05
Porree et al. [15]	18% (при женском факторе бесплодия)	8%	<0,05
Abalovich et al. [16]	25% (бесплодие + эндометриоз)	14%	<0,05

Несмотря на то что авторы обнаружили более высокую частоту выявления АТА у больных с бесплодием, само по себе наличие такого лабораторного феномена не влияло на вероятность наступления беременности.

Muller A.F. и соавт. [19] в исследовании с участием 173 женщин, которым проводилось ЭКО, определяли уровни АТ-ТПО и ТТГ. В рамках дополнительного исследования случай-контроль также измеряли уровни антикардиолипидных антител. Целью исследования явилась оценка частоты выкидышей в зависимости от указанных выше параметров. У 54 из 173 женщин наступила беременность (31%), при этом частота достижения беременности у больных, позитивных по АТА, оказалась выше – 48% (12 из 25) против 28% (42 из 148). В группе позитивных по АТ-ТПО больных частота выкидышей составила 33% (4 из 12), в группе сравнения – 19% (8 из 42), однако различия не достигали статистической значимости. Наличие антикардиолипидных антител в данном исследовании также не было связано с частотой выкидышей. Авторы пришли к выводу, что наличие АТА до беременности, во-первых, не уменьшает вероятность наступления беременности и, во-вторых, не связано с повышением риска выкидышей в программах ЭКО.

Kilic S. и соавт. [20] в исследовании с участием 69 женщин с идиопатическим бесплодием изучили исходы ЭКО, толщину эндометрия и эмбриологические параметры в зависимости от статуса по АТА. В исследование вошли женщины, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), базальному гормональному профилю и протоколу индукции овуляции. В зависимости от результатов тестирования на АТА были выделены три группы: негативные (n=31), позитивные (n=23), позитивные в медикаментозном эутиреозе (n=15). Различий между группами в количестве полученных и оплодотворенных яйцеклеток, толщине эндометрия, характеристиках эмбрионов выявлено не было. Однако частота достижения клинической беременности оказалась статистически значимо ниже в группе больных с наличием АТ-ТПО (p=0,024). В таблице 2 приведено сравнение частоты успешной беременности у больных бесплодием в зависимости от статуса по АТА.

Несмотря на более чем 40-летнюю историю изучения связи аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и фертильности, интерес к этой проблеме не уменьшается до сих пор. В последние годы проведено несколько хорошо спланированных исследований, призванных с учетом доступных на данном этапе развития медицинской науки методов исследования, включая изучение высокочувствительных биомаркеров, установить влияние статуса по АТА на овариальный резерв.

Целью исследования В.А. Гурьевой и соавт. [21] явилось установление овариального резерва у женщин групп риска и значимости факторов, его определяющих. В исследование были включены 174 женщины репродуктивного возраста с нарушенной фертильной функцией, которые составили основную группу, в группу сравнения вошли 30 женщин с ненарушенной репродукцией. На этапе отбора женщины были рандомизированы по возрасту, социальному статусу, роду занятий, месту проживания, соматической и гинекологической патологии. Оценку состояния овариального резерва у женщин сравнимых групп проводили путем определения уровня половых гормонов в сыворотке крови (ФСГ, ЛГ, эстрадиола и АМГ), а также оценивали ультразвуковые параметры овариального резерва (объем яичников и количество антральных фолликулов). Для определения вероятного аутоиммунного повреждения яичников исследовались АТА. У 8,8% женщин с нарушенной репродукцией было выявлено повышение АТА, средние показатели которого составили  $380 \pm 111,4$  МЕ/мл. У 5,5% женщин со сниженным овариальным резервом был установлен диагноз аутоиммунный тиреоидит, эутиреоидный, и в 30,8% случаев – гипотиреоз.

Pirgon O. и соавт. (2016) [22] изучили овариальную функцию и овариальный резерв у девушек с впервые выявленным хроническим аутоиммунным тиреоидитом (тиреоидитом Хашимото) в состоянии эутиреоза. В исследование случай-контроль вошли 30 девушек (средний возраст  $15,1 \pm 1,4$  г) с высоким титром АТА и диффузной неоднородностью щитовидной железы по данным УЗИ и 30 здоровых сопоставимых по возрасту девушек. Оценивали такие параметры, как уровень антиовариальных антител (АОА), отношение уровней ЛГ к уровню ФСГ (ЛГ/ФСГ), уровни эстрадиола, АМГ, ингибина-В, общего тестостерона, количество антральных фолликулов, объем яичников и длину матки. Различий между группами по таким параметрам, как отношение ЛГ/ФСГ, уровень эстрадиола и ингибина В не было. В то же время уровни АОА, АМГ и тестостерона были достоверно выше в группе больных аутоиммунным тиреоидитом (p=0,02, p=0,07 и p=0,03 соответственно). У девушек с аутоиммунным тиреоидитом уровень АОА положительно коррелировал с отношением ЛГ/ФСГ (p=0,03), уровнями АМГ (p=0,01) и ингибина В (p<0,001). Авторы пришли к выводу, что по результатам всех проведенных тестов у девушек с хроническим аутоиммунным тиреоидитом сохраняется нормальный овариальный резерв. При этом повышение титра АОА, ассоциированное с повышением АТА, требует осторожности в отношении возможности развития преждевременной недостаточности яичников у этих

**Таблица 2.** Частота наступления беременности в программах ЭКО у больных бесплодием в зависимости от статуса по АТА

Ссылка	Позитивные по АТА	Негативные по АТА	Уровень значимости различий (p)
Muller et al. [19]	48%	28%	0,05
Kilic et al. [20]	13,3% (у больных с медикаментозно компенсированным гипотиреозом) 30,4% (у больных с эутиреозом)	41,9%	0,24 (при сравнении групп негативных по АТА и позитивных по АТА)

девушек, что планируется оценить в отдаленной перспективе.

Tuten A. и соавт. [23] также изучили влияние статуса по АТА на овариальный резерв. В исследование включили 22 женщины репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом Хашимото в стадии гипотиреоза, получавших терапию тироксином, группу контроля составили 49 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Авторы показали, что овариальный резерв у больных аутоиммунным тиреоидитом не только не был снижен, но и превышал таковой у здоровых добровольцев (достоверно более высокий уровень АМГ), при этом количество антральных фолликулов у женщин двух групп было сопоставимо. Тем не менее авторы указывают, что АТА ассоциированы с развитием СПКЯ, с наличием которого в латентной стадии и может быть связано повышение уровня АМГ.

Magri F. и соавт. [24] провели крупное исследование с целью изучить зависимость между статусом по АТА и овариальным резервом. В исследование вошли 288 женщин моложе 40 лет с пониженной фертильностью в состоянии эутиреоза. Позитивными по АТА была 55 из них. До проведения контролируемой гиперстимуляции яичников измеряли сывороточные уровни АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ТТГ. Рассчитывали также отношение между сывороточной концентрацией эстрадиола (Е2) в день извлечения яйцеклеток и общей введенной дозой рекомбинантного ФСГ (Е2/рФСГ). Сывороточный уровень АМГ достоверно коррелировал со значением отношения Е2/рФСГ, общей введенной дозой рФСГ и количеством зрелых (М II) яйцеклеток независимо от статуса по АТА. При низких значениях АМГ наличие АТА не оказывало дополнительного влияния на исходы контролируемой гиперстимуляции яичников, однако при высоких значениях АМГ наличие АТА оказывало существенное воздействие на отношение Е2/рФСГ, общую дозу рФСГ и количество зрелых яйцеклеток. Авторы пришли к заключению, что при низком уровне АМГ отмечается плохой ответ на контролируемую гиперстимуляцию яичников независимо от наличия АТА, в то время как при высоком уровне АМГ, свидетельствующем о хорошем овариальном резерве, АТА ухудшают исходы контролируемой гиперстимуляции яичников.

Крупное поперечное ретроспективное исследование N.P. Polyzos и соавт. [25] также посвящено изучению вопроса, приводят ли аутоиммунные заболевания щитовидной железы к снижению овариального резерва. Информация из карт 4894 женщин была взята из архива центра репродуктивной медицины университетской больницы Брюсселя. Оценивали влияние уровней АМГ, свободного тироксина, ТТГ и АТ-ТПО на исход. Судя по уровню АМГ, у 3929 пациенток отмечался нормальный овариальный резерв, сниженный – у 487 и высокий – у 478. Уровни ТТГ и свободного тироксина не различались между группами с разным овариальным резервом. Частота выявления АТ-ТПО среди женщин с низким, нормальным и высоким уровнями АМГ также не различалась (12,1%, 10,3% и 9,8% соответственно,  $p=0,423$ ). Субклинический или скрытый гипотиреоз также выявлялся с одинаковой частотой в разных группах. При этом у больных с генетическими причинами сниженного овариального резерва частота латентного или субклинического гипо-

тиреоза была достоверно выше, чем в группе с необъяснимым снижением (25% против 3,2%,  $p=0,002$ , и 18,8% против 1,6%,  $p=0,004$ ). При этом гипотиреоз встречался одинаково часто при снижении овариального резерва разной этиологии.

В то же время Saglam F. и соавт. [26] пришли к противоположному результату. В исследование включали женщин репродуктивного возраста (моложе 40 лет), 85 с наличием АТА и 80 здоровых добровольцев. Подробно изучали репродуктивный анамнез (количество беременностей, их исходы), а также в фолликулярную фазу проводили измерение уровней гонадотропинов, стероидов, АМГ и ингибина В. Количество беременностей и живорождений было меньше в группе женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы ( $p<0,01$ ). Различий в уровнях ФСГ, эстрадиола или ингибина В не было. Однако уровень АМГ оказался достоверно ниже у больных с носительством АТА по сравнению с контролем ( $1,16\pm 0,17$  против  $1,28\pm 0,25$  нг/мл,  $p=0,001$ ). Даже после поправки на возраст наличие АТА значимо и независимо определяло более низкий уровень АМГ (множественный регрессионный анализ,  $t=2,674$ ,  $p=0,008$ ). Авторы пришли к заключению, что, по всей видимости, аутоиммунные заболевания щитовидной железы определяют снижение овариального резерва. Ayesha и соавт. [27] показали, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы – наиболее частая аутоиммунная патология у больных с преждевременной недостаточностью яичников.

Weghofer A. и соавт. [28] решили выяснить, что же на самом деле влияет на овариальный резерв: сниженная функция щитовидной железы или ее аутоиммунная патология. В исследование включили 225 больных бесплодием женщин, средний возраст  $38,4\pm 5$  лет. За нормальный уровень ТТГ приняли интервал от 0,4 до 4,5 мкМЕ/мл и оценили уровень АМГ в зависимости от уровня ТТГ менее 3 или от 3 и более мкМЕ/мл. Также определяли уровень АТА: АТ-ТПО, АТ-ТГ и антитела к тиреоидным рецепторам. Средний уровень АМГ составил  $1,3\pm 2,0$  нг/мл, средний уровень ТТГ  $1,8\pm 0,9$  мкЕД/мл. АТА были выявлены у 11,1% больных. У женщин с уровнем ТТГ менее 3 мкМЕ/мл уровень АМГ оказался достоверно выше, чем у больных с ТТГ  $\geq 3$  мкМЕ/мл ( $p=0,03$ ). Это различие сохранялось после поправки на статус по АТА и возраст. По мнению авторов, их наблюдение подтверждает тот факт, что овариальный резерв зависит именно от функции щитовидной железы, а не от носительства АТА. В связи с этим они полагают, что с целью увеличения овариального резерва может быть целесообразно назначение тироксина больным с уровнем ТТГ  $\geq 3$  мкМЕ/мл.

Таким образом, литературные данные независимо от давности проведенных исследований и диагностических возможностей как для выявления аутоиммунной патологии щитовидной железы, так и для определения овариального резерва, противоречивы. В то же время очевидно, что даже выявление корреляции между носительством АТА и снижением параметров, характеризующих овариальный резерв, не доказывает причинно-следственных связей. Авторы, утверждающие существование такой связи, предлагают различные гипотезы патогенеза недостаточности яичников и патологии беременности при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Одно из объяснений – субклинический гипотиреоз или

неспособность щитовидной железы адекватно ответить на запрос, возникающий при гиперстимуляции яичников или во время беременности [29, 30].

Интересная гипотеза на основании результатов собственного исследования высказана Monteleone P. и соавт. [31]. В проспективное наблюдательное исследование включили 31 пациентку с первичным бесплодием в связи с мужским или трубным фактором с базальным уровнем ФСГ на третий день менее 10 МЕ/л и хорошим ответом на контролируруемую гиперстимуляцию яичников (более 3 фолликулов не менее 18 мм в конце цикла стимуляции). Определяли уровни АТА (АТ-ТГ, АТ-ТПО), по результатам больших разделили на две группы: позитивных по АТА (n=14) и негативных по АТА (n=17, группа контроля). В качестве критериев исключения выступали другие аутоиммунные заболевания, СПКЯ и эндометриоз. При выполнении процедур ВРТ в день извлечения яйцеклетки путем тонкоигольной аспирации отбирали образцы фолликулярной жидкости для анализа на уровень АТА. Оказалось, что у больных, позитивных по АТА, они определяются и в фолликулярной жидкости, причем уровень их составляет приблизительно половину от уровня в плазме крови. При этом наличие АТА ассоциировалось со снижением частоты успешного оплодотворения, получения эмбрионов класса А и наступления беременности, а также с увеличением частоты раннего невынашивания. По мнению авторов, АТА могут вызывать антителозависимую цитотоксичность в растущем фолликуле, повреждать созревающую яйцеклетку, снижая ее потенцию к дальнейшему развитию и последующей имплантации эмбриона.

Есть и другие доказательства того, что АТА могут перекрестно реагировать с клетками яичника, в том числе с яйцеклетками. Так, Kelkar R.L. и соавт. [32] показали, что у 5 из 8 женщин с преждевременной недостаточностью яичников и наличием антител к прозрачной оболочке яйцеклетки (*zona pellucida*) выявлялись АТА, при этом антитела к прозрачной оболочке перекрестно реагировали с антигенами прозрачной оболочки яйце-

клеток других видов (овцы, обезьяны, свиньи, мыши), а из других тканей у мышей имели сродство только к щитовидной железе. Следовательно, можно предположить и аффинность АТА к яйцеклеткам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные о влиянии носительства АТА на репродуктивную функцию женщин противоречивы, а целесообразность включения их в скрининговое обследование у женщин, получающих лечение в рамках программ ВРТ, дискуссионна. На данный момент нет единого подхода к интерпретации результатов такого тестирования и доказательных рекомендаций относительно изменений лечебной тактики в зависимости от статуса пациенток по АТА. Для ответа на эти вопросы необходимо проведение крупных, хорошо спланированных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые позволят выявить возможные патогенетические связи между снижением овариального резерва и наличием аутоиммунной патологии щитовидной железы, а также сформулировать рекомендации по персонализированному лечению больных для улучшения репродуктивного здоровья.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (Грант РФ № 17-75-30035).

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

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):153-165. doi: 10.1016/j.beem.2004.03.004
2. Mintziari G, Anagnostis P, Toulis KA, Goulis DG. Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012;103(1):47-62. PMID: 22278068
3. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2920-2922. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.041
4. Murto T, Bjuresten K, Landgren B-M, Stavreus-Evers A. Predictive value of hormonal parameters for live birth in women with unexplained infertility and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):61. doi: 10.1186/1477-7827-11-61
5. Krassas GE, Perros P, Kaprara A. Thyroid autoimmunity, infertility and miscarriage. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(2):127-136. doi: 10.1586/17446651.3.2.127
6. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, et al. The Presence of Antithyroid Antibodies in Euthyroid Patients With Unexplained Infertility and Tubal Obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(2):184-186. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00210.x
7. Janssen O, Mehlmauer N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2004;37(2):363-369. doi: 10.1530/eje.0.1500363
8. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчалдзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.58. – №2. – С.65-71. [Boyarsky CY, Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors which can predict ovarian reserve. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2009;58(2):65-71. (In Russ.)]
9. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers.* 2016;2016(2):1-9. doi: 10.1155/2016/5246217
10. Wilson C, Elstein M, Eade O, Lloyd R, Wright R. SMOOTH-MUSCLE ANTIBODIES IN INFERTILITY. *Lancet.* 1975;306(7947):1238-1239. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92074-7
11. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory Evaluation of Women Experiencing Reproductive Failure. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35(4):415-420. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00503.x
12. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, et al. The Presence of Antithyroid Antibodies in Euthyroid Patients With Unexplained Infertility and Tubal Obstruction. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(2):184-186. doi: 10.1111/j.1600-0897.1997.tb00210.x
13. Kutteh W. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71(5):843-848. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00091-6

14. Reimand K, Talja I, Metsküla K, et al. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2001;51(2):167-176. doi: 10.1016/S0165-0378(01)00075-4
15. 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
16. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(5):279-283. doi: 10.1080/09513590701259542
17. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshтели AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):853-856. doi: 10.1007/s00404-011-2040-5
18. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, et al. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(5):389-396. doi: 10.1080/713602919
19. Muller A, Verhoeff A, Mantel M, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71(1):30-34. doi: 10.1016/S0015-0282(98)00394-X
20. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(11):649-655. doi: 10.1080/09513590802531112
21. Гурьева В.А., Куракина В.А. Оценка факторов, определяющих овариальный резерв у женщин с нарушенной репродуктивной функцией // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.61. – №6. – С.76-81. [Gur'eva VA, Kurakina VA. Evaluation factors, determining ovarian reserve in women with reproductive function disorders. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2012;61(6):76-81. (In Russ.)]
22. Pirgon O, Sivrice C, Demirtas H, Dundar B. Assessment of ovarian reserve in euthyroid adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(4):306-310. doi: 10.3109/09513590.2015.1116510
23. Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(10):708-711. doi: 10.3109/09513590.2014.926324
24. Magri F, Schena L, Capelli V, et al. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13(1):106. doi: 10.1186/s12958-015-0103-3
25. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod.* 2015;30(7):1690-1696. doi: 10.1093/humrep/dev089
26. Saglam F, Onal ED, Ersoy R, et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(2):165-168. doi: 10.3109/09513590.2014.973391
27. Ayesha, Jha V, Goswami D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(10):10-12. doi: 10.7860/JCDR/2016/22027.8671
28. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, et al. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):26. doi: 10.1186/s12958-016-0162-0
29. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, et al. Impact of Ovarian Hyperstimulation on Thyroid Function in Women with and without Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3808-3812. doi: 10.1210/jc.2004-0105
30. Lazzarin N, Moretti C, De Felice G, et al. Further Evidence on the Role of Thyroid Autoimmunity in Women with Recurrent Miscarriage. *Int J Endocrinol.* 2012;2012(8):1-4. doi: 10.1155/2012/717185
31. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(2):108-114. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x
32. 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(1):53-67. doi: 10.1016/j.jri.2005.02.003

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дмитрия Ульянова, д.11 [address: 11 Dmitriya Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: [iceberg1995@mail.ru](mailto:iceberg1995@mail.ru)

**Красновская Наталья Сергеевна** [Natal'ya S. Krasnovskaya, MD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2683-9387>; eLibrary SPIN: 1087-3117; e-mail: [krasnovskayaNS@yandex.ru](mailto:krasnovskayaNS@yandex.ru)

**Михеев Роберт Константинович**, студент [Robert K. Mikheev, student];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; eLibrary SPIN: 9767-8468; e-mail: [mikheev-robert@list.ru](mailto:mikheev-robert@list.ru)

**Яровая Ирина Сергеевна**, к.м.н. [Irina S. Yarovaya, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3222-5936>; eLibrary SPIN: 5928-1050; e-mail: [yarovaya.is@yandex.ru](mailto:yarovaya.is@yandex.ru)

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: [endogin@mail.ru](mailto:endogin@mail.ru)

**Дедов Иван Иванович**, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: [dedov@endocrincentr.ru](mailto:dedov@endocrincentr.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Красновская Н.С., Михеев Р.К., Яровая И.С., Андреева Е.Н., Дедов И.И.. Овариальный резерв и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм.* — 2019. — Т.16. — №2. — С.16-21. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10037>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, Yarovaya IS, Andreeva EN, Dedov II. Ovarian reserve and autoimmune thyroid diseases. *Obesity and metabolism.* 2019;16(2):16-21. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10037>