
ВЛИЯНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА НА РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

О.В. Шестакова, Ф.К. Тетелютина, Т.В. Гафурова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE EFFECT OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS ON THE DEVELOPMENT OF PREMATURE OVARIAN FAILURE

O.V. Shestakova, F.K. Tetelyutina, T.V. Gafurova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Izhevsk State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Актуальность. Наиболее распространённым аутоиммунным заболеванием у женщин репродуктивного возраста является дисфункция щитовидной железы, распространённость которой составляет 5–20%. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы могут быть причиной преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

Цель. Изучить влияние аутоиммунного тиреоидита на формирование преждевременной недостаточности яичников в рамках проспективного сравнительного исследования.

Материалы и методы. Мы оценили овариальный резерв у 107 женщин, 82 из которых имели эндокринное бесплодие, связанное с ПНЯ. Основная группа (n=57) – женщины с ПНЯ и аутоиммунным тиреоидитом в анамнезе. До беременности у них были обнаружены антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и сниженный уровень свободного тироксина (Т4). На момент исследования их функция щитовидной железы была нормализована заместительной гормональной терапией. Группа сравнения (n=25) – женщины с ПНЯ, развившейся после удаления эндометриом яичников (одно- или двусторонних), с нормальными показателями гормонов щитовидной железы и отрицательным тестом на АТ к ТПО. Контрольная группа (n=25) – женщины с нормальным овариальным резервом и здоровой щитовидной железой, обратившиеся для планирования беременности.

Результаты. При оценке параметров овариального резерва у женщин основной группы было выявлено статистически значимое снижение уровней АМГ до 0,6 (0,2) нг/мл по сравнению с группой сравнения – до 0,8 (0,3) нг/мл, с группой контроля – 1,6 (0,8) нг/мл ($p < 0,05$) и повышение концентраций ФСГ 28,7 (2,2) МЕ/л и 26,5 (3,6) МЕ/л, 4,3 (1,9) МЕ/л соответственно в сыворотке крови ($p < 0,05$). Анализ уровня АМГ показал, что для женщин основной группы, независимо от возраста, характерны только низкие уровни АМГ.

Выводы. Результаты комплексной оценки параметров овариального резерва у женщин с АИТ представили несомненные доказательства снижения овариального резерва, недостаточности лютеиновой фазы, изменения качества овуляции. Таким образом, АИТ можно представить как модель аутоиммунной патологии, оказывающей негативное влияние на репродуктивную функцию. При планировании хирургического лечения эндометриом необходимо тщательно оценивать показания и использовать минимально инвазивные методы для минимизации повреждения ткани яичников.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, аутоиммунный тиреоидит, щитовидная железа, овариальный резерв.

Relevance. The most common autoimmune disease in women of reproductive age is thyroid dysfunction, with a prevalence of 5-20%. Autoimmune diseases of the thyroid gland can be the cause of premature ovarian insufficiency.

Goal. To study the effect of autoimmune thyroiditis on the formation of premature ovarian insufficiency in a prospective comparative study.

Materials and methods. We assessed the ovarian reserve in 107 women, 82 of whom had endocrine infertility associated with ovarian failure. The main group (n=57): Women with a history of PNR and autoimmune thyroiditis. Before pregnancy, they had antibodies to thyroperoxidase, elevated levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and reduced levels of free thyroxine (T4). At the time of the study, their thyroid function was normalized by hormone replacement therapy. The comparison group (n=25) included women with ovarian stumps that developed after removal of single or bilateral ovarian endometriomas, with normal thyroid hormone levels and a negative test for antibodies to thyroperoxidase. Control group (n=25): Women with normal ovarian reserve and healthy thyroid gland who applied for pregnancy planning.

Conclusions. The results of a comprehensive assessment of the parameters of the ovarian reserve in women with AIT provided indisputable evidence of a decrease in ovarian reserve, insufficiency of the luteal phase, and changes in ovulation quality. Thus, AIT can be represented as a model of autoimmune pathology that has a negative impact on reproductive function. When planning surgical treatment for endometrioma, it is necessary to carefully evaluate the indications and use minimally invasive methods to minimize damage to ovarian tissue.

Keywords: Premature ovarian insufficiency, autoimmune thyroiditis, thyroid gland, ovarian reserve.

Актуальность проблемы женского бесплодия, сопряженного с иммунными нарушениями, особенно аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, не теряет своей значимости в научных исследованиях [1]. В последние годы особое внимание уделяется аутоиммунному тиреоидиту (АИТ), как фактору, влияющему на репродуктивную функцию женщин [2]. Некоторые исследователи отмечают, что даже субклиническое течение АИТ может приводить к снижению функциональной активности яичников, включая преждевременное истощение овариального резерва и, как следствие, нарушение менструального цикла. [1, 2, 3]

АИТ представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующиеся деструкцией различных компонентов щитовидной железы в результате активизации Т- и В-клеточного иммунитета. В результате этой активации организм начинает вырабатывать аутоантитела, направленные против тиреоидной ткани, обуславливая разрушение щитовидной железы и, как следствие, развитие клинического гипотиреоза. Важно отметить, что антитела могут быть направлены не только против щитовидной железы, но и против других эндокринных органов. [4]

По мнению Hu S. et al. (2022), у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), возможны сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний, что повышает частоту самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей и других осложнений, связанных с иммунным дисбалансом. [2, 4]

Ряд авторов указывают на аутоиммунный процесс, как компенсаторную реакцию организма на стрессовые факторы, включая психоэмоциональное напряжение, хронические воспалительные процессы, курение, недостаточное питание, переохлаждение и радиацию, которые запускают аутоиммунные реакции. Эти факторы могут воздействовать как напрямую, так и опосредованно, через системные нарушения регуляции. [1, 5]

В настоящее время для решения проблем с фертильностью применяются вспомогательные репродуктивные технологии, однако эффективные методы лечения, направленные на улучшение функции яичников, отсутствуют [2, 3, 4]. Терапия аутоиммунного тиреоидита носит неспецифический характер. При развитии гипотиреоза основным методом медикаментозного лечения является назначение тиреоидных гормонов.

Целью нашего проспективного сравнительного исследования является изучение связи первичного аутоиммунного тиреоидита с преждевременной недостаточностью яичников.

Материал и методы. В настоящей работе представлены результаты оценки овариального резерва у 107 женщин, из них 82 пациентки с эндокринным фактором бесплодия, ассоциированным преждевременной недостаточностью яичников. В основной группе (n = 57) – пациентки с ПНЯ, имеющие в анамнезе аутоиммунный тиреоидит. В прегравидарном периоде у обследуемых диагностированы положительные антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и низкий уровень свободного тироксина (Т4). К моменту начала исследования у пациенток – эутиреоидное состояние щитовидной железы на фоне приема заместительной терапии тиреоидными гормонами. Группа сравнения (n = 25) – женщины с ПНЯ в результате цистэктомии по поводу одно- или двусторонних эндометриом, с нормальным уровнем гормонов щитовидной железы и отрицательным результатом теста на АТ к ТПО. В группу контроля вошли (n = 25) женщины с нормальным овариальным резервом и нормальным функционированием щитовидной железы, обратившиеся по поводу прегравидарной подготовки. Критерии исключения: пациентки с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), овариоэктомией, а также пациентки, принимавшие менопаузальную гормональную терапию. На основании приказа МЗ РФ от 31.07.2020 № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» овариальный резерв оценивался по концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови и количеству антральных фолликулов (КАФ). Для уточнения состояния овариального резерва мы исследовали также объем яичников и количество антральных фолликулов (КАФ) на 3–4-й день менструального цикла с помощью ультразвукового исследования органов малого таза на ап-

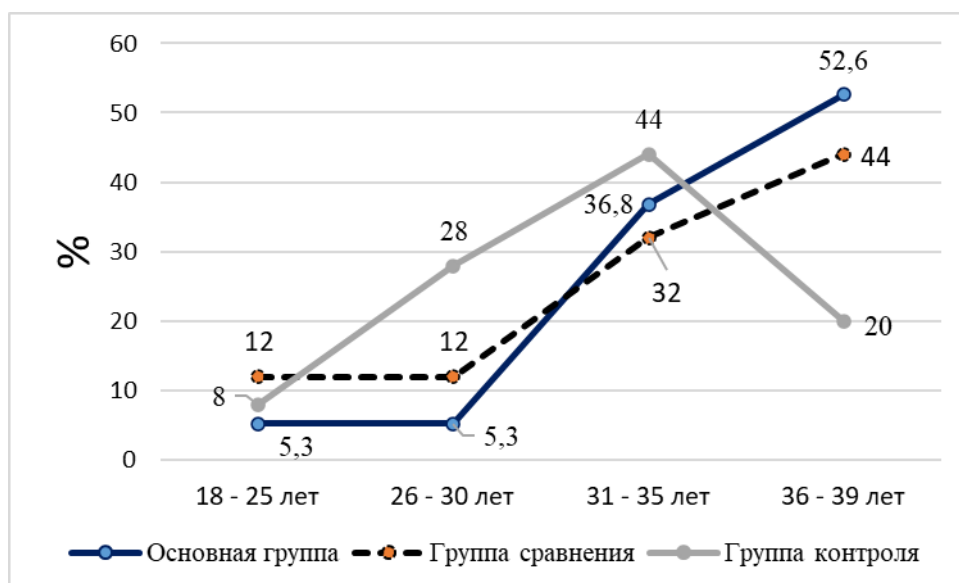


Рис. 1. Характеристика женщин по возрасту (%)

парате «SonoAce R3») (Samsung Medison) с применением абдоминального и интравагинального датчиков с частотой 7 МГц, В, М режимы, а также ультразвуковое исследование щитовидной железы линейным, конвексным и эндокавитальным датчиками. Оценку гормонального фона проводили на 2–4-й день менструального цикла: концентрацию антимюллерового гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 2000 фирмы DPC (США).

После сбора, проверки, группировки полученных данных была проведена статистическая обработка материала с использованием параметрических и непараметрических методов [6]. Обработку полученных материалов осуществляли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel XP, Statistica 6.0. Расчет достоверности различий средних величин проводили с помощью параметрических методов статистики t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Исследуемые пациенты были однородны по возрасту, социальному статусу ($p > 0,05$). Обращает внимание, что в основной группе и в группе сравнения в активном репродуктивном возрасте до 35 лет было в два раза меньше пациенток – 27 (47,4%) и 11 (44,0%) соответственно, чем в группе сравнения – 20 (80,0%) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Однако каждая вторая пациентка основной группы – 30 (52,6%) и группы сравнения – 11 (44,0%) была в позднем репродуктивном возрасте (после 35 лет), что подчеркивает медико-социальную значимость исследования. Обращает внимание, что у 45 (78,9%) женщин основной группы число повторных безуспешных попыток варьировало от 3 до 5, тогда как в группе сравнения 5 (20%) пациенток забеременели с первой попытки. В контрольной группе у 2 (8,0%) пациенток в анамнезе есть наружно-генитальный эндометриоз (НГЭ) и самостоятельные беременности на его фоне. Однако в группе сравнения нет самостоятельных беременностей, несмотря на наличие проходимых маточных труб. Результаты мировых исследований последних лет свидетельствуют о возможном развитии НГЭ на фоне общего нарушения иммунного гомеостаза, где опосредованную роль в развитии эндометриоидных очагов отводят дисфункции ЩЖ [2, 7, 8].

Важно отметить, что каждая седьмая пациентка основной группы в семейном анамнезе по женской линии имела АИТ – 9 (15,8%). Это подтверждает теорию Corella M. et al. (2020) о сочетании врожденной предрасположенности и влиянии внешних факторов, как предикторов, для развития аутоиммунного тиреоидита [9].

При анализе морфоантропометрических данных было выявлено, что у пациенток основной группы индекс массы тела (ИМТ) – 22,2 (2,6) кг/см² – не отличался от группы сравнения – 21,8 (3,0) кг/см² и группы контроля – 23,8 (3,2) кг/см² ($p > 0,05$) (таб. 1).

Анализ репродуктивного здоровья показал, что в группе сравнения характерно более раннее наступление менархе – в 11,1 (1,1) года, тогда как в основной группе характерно более

Таблица 1. Характеристика морфоантропометрических показателей и менструальной функции

Параметр	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 25)	Группа контроля (n = 25)
Возраст (годы)	35,5 (3,71)	31,2 (2,2)	33,5 (3,2)
ИМТ (кг/м ²)	22,2 (2,6)	21,8 (3,0)	23,8 (3,2)
Продолжительность менструации (дни)	3,4 (1,1)	4,2 (0,5)	3,9 (0,7)
Продолжительность менструального цикла (дни)	26,4 (1,4)	26,2 (1,2)	28,7 (0,4)
Возраст менархе (годы)	14,5 (3,6)	11,1 (1,1)	13,1 (1,1)

позднее менархе – 14,5 (3,6) и не отличалось от группы контроля – 13,1 (1,1) года ($p > 0,05$). Тогда как продолжительность менструального цикла в основной группе и группе сравнения короче и составляет 26,3 (1,4) и 26,2 (1,2) дня соответственно, в группе сравнения – 28,7 (0,4) дня ($p > 0,05$).

Обращает внимание, что наибольшее число женщин – 45 (78,9%) из основной группы и 19 (76%) из группы сравнения – проживали в городе, где не исключается неблагоприятная экологическая обстановка, состояние хронического стресса, что негативно воздействует на развитие ПНЯ, АИТ.

Анализ генеративной функции основной группы показал, что количество беременностей в основной группе варьировало от 0 до 5 и составило в среднем на одну женщину 0,9 (0,3); количество аборт – 1,5 (0,3), из них искусственных аборт – 0,2 (0,1), неразвивающихся беременностей – 0,3 (0,1), эктопической беременности – 0,4 (0,05), количество родов – 0,1 (0,07) ($p > 0,05$). По результатам гистологических исследований абортусов причиной невынашивания беременностей является снижение эстрогенного влияния в фолликулиновую фазу, недостаток гестагенов, что сопровождается неполноценную гравидарную перестройку эндометрия, недостаточность лютеиновой фазы. Анализируя генеративную функцию группы сравнения, следует указать, что вариация числа беременностей составила от 0 до 2; число аборт и родов не зарегистрировано. У 4 (16%) пациенток – неразвивающиеся беременности, по результатам гистологического исследования – умеренно выраженная недостаточность лютеиновой фазы. Таким образом, для пациенток основной группы характерны нарушения в процессе овуляции, что подтверждается недостаточностью эстрогенного и гестагенного компонентов во вторую фазу менструального цикла.

При оценке параметров овариального резерва в основной группе выявлено статистически значимое снижение уровней АМГ до 0,6 (0,2) нг/мл и повышение концентраций ФСГ до 28,7 (2,2) МЕ/л, при сохраненном менструальном цикле, тогда как в группе контроля концентрация АМГ – 1,6 (0,8) нг/мл и ФСГ – 4,3 (1,9) МЕ/л в сыворотке крови ($p < 0,05$). Анализ уровня АМГ представил, что у женщин с АИТ, независимо от возраста, без оперативного вмешательства на яичниках, выявлены только низкие уровни АМГ (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом снижении концентраций АМГ и значительном повышении уровней ФСГ, а следовательно, о снижении основных параметров овариального резерва у пациенток основной группы и группы сравнения.

Уменьшенный объем яичников (<5см³) при АИТ встречается в 1,5 раза чаще по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля (5,1 (1,3) и 8,9 (0,7)) и идентичен группе сравнения –

Таблица 2. Характеристика овариального резерва

Параметр	Основная группа (n = 57)	Группа сравнения (n = 25)	Группа контроля (n = 25)
ФСГ (МЕ/л)	28,7 (2,2)	26,5 (3,6)	4,3 (1,9)
КАФ	5,0 (2,1)	6,0 (2,8)	9,9 (1,1)
Объем яичника (см ³)	5,1 (1,3)	5,9 (0,9)	8,9 (0,7)
Уровень АМГ (нг/мл)	0,6 (0,2)	0,8 (0,3)	1,6 (0,8)

5,9 (0,9) см³ (p<0,05). Заслуживает внимания статистически значимое уменьшение количества антральных фолликулов диаметром 2–10 мм в основной группе – 5,0 (2,1) и группе сравнения – 6,0 (2,8) по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля – 9,9 (1,1) (p<0,05). Полученные данные свидетельствуют о снижении основных параметров овариального резерва у пациенток основной группы и группы сравнения в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, связано с аутоиммунным генезом развития ПНЯ на фоне аутоиммунного тиреоидита и возникновением ПНЯ после оперативных вмешательств на яичниках.

Вывод. Наши результаты подчеркивают важность скрининга на аутоиммунные заболевания щитовидной железы у женщин с бесплодием и признаками снижения овариального резерва. Ранняя диагностика и лечение АИТ могут помочь предотвратить или замедлить прогрессирование ПНЯ и улучшить репродуктивные исходы. Также важно информировать женщин с АИТ о потенциальном риске снижения овариального резерва и необходимости планирования беременности в более раннем возрасте. При планировании хирургического лечения эндометриом необходимо тщательно оценивать показания и использовать минимально инвазивные методы для минимизации повреждения ткани яичников.

Литература/References

1. Kirshenbaum M., Orvieto R. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases – an updated assessment. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(11):2207–15.
2. Hu S., Chen Y., Shen Y., Tian R., Sheng Y., Que H. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:1020709.
3. Гусева В.А., Николаева И.В., Петрова Н.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и репродуктивное здоровье женщин // *Российский журнал акушерства и гинекологии.* – 2020, № 6. – С. 58–63.
4. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1112 с.: ил. – 1112 с. – ISBN 978-5-9704-6054-2.
5. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации. Гипотиреоз. – М., 2024. – 22 с.
6. Жижин К.С. Особенности использования статистики в медицинских исследованиях / К.С. Жижин, М.Я. Занина // *Современные наукоемкие технологии.* – 2014, № 6. – С. 79.
7. Porpora M.G., Scaramuzzino S., Sangiuliano C., et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study // *Gynecological Endocrinology.* – 2020. – Т. 36, № 4. – С. 356–359.
8. Shigesu N., Kvaskoff M., Kirtley S., Feng K., Fang H., Knight J.K., Missmer S.A., Rahmioglu N., Zondervan K.T., Becker K.M. The relationship between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update.* – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 486–503. – DOI: 10.1093/humupd/dmz014.
9. Corella M., Cuomo D., Jacco A., Mallardo M., De Felice M., Ambrosino K. Thyroid hormones and ovarian functional reserve: systemic and peripheral disorders // *Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Т. 9, № 6. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492950>