



O'ZBEKISTON HARBIY

2024•MAXSUS SON №3

163 COVID-19

ва юрак-қон томир касалликлари-
нинг ўзига хос хусусиятлари

ТИВИЙОТИ



ТАШҚИ
ҚУЛОҚ
ГЕМАНГ-
НОМАСИ

210



MUNDARIJA

Хурматли ҳамкасблар, кадрли дўстлар!	3
Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!	4
Состояние коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца	5
St- segmenti depressiyasi va neyrovetativ o'zgarishlar bo'lgan bemorlarda yurak ko'rsatkichlarini qiyosiy baholash	10
Клинико- диагностические аспекты снижения овариального резерва у женщин при гипопункции щитовидной железы	14
Yog'li gepatozlar tashxisida klinik-laborator va siljish to'liqlinli tranzient elastografiyaning ahamiyati	22
Инструменты, повышающие качество жизни населения. Эволюция диспансеризации в системе здравоохранения Республики Беларусь	26
Уровень витамина д и его взаимосвязь с ожирением	33
Характеристика фенотипа судорог детского возраста, связанная с острыми лейкозами	39
Мрт трактография как диагностический метод прогнозирования улучшения качества жизни после удаления опухолей головного мозга	43
Альфа ва дельта sars-cov-2 штамлари билан касалланган беморлар гуруҳини ўзаро таққослаш	48
On the role of anamnestic data in the management and treatment of polycystic syndrome in uzbek population	53
Возможности и преимущества телетерапии и телереабилитации	55
Инициаторы процессов воспаления холл	62
Патофизиологические аспекты инфаркта миокарда при covid-19	66
The effect of cough intensity and frequency on the quality of life of patients with nonspecific interstitial pneumonia	69
Лимфотропная противоотечная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом	75
Показатели гликемии у мужчин в различные возрастные периоды	79
Коэффициенты гликемии у больных ишемической болезнью сердца	83
Улучшение качества жизни пациентов с дилатационной кардиомиопатией	87
Юрак етишмовчилиги ўткир декомпенсациясининг ҳаёт сифатига таъсири	91
He effectiveness of selective dorsal rhizotomy and intraoperative neuromonitoring in spasticity surgery	97
Особенность промоуторов кальциевого литогенеза у пациентов после covid-19	98
Evaluation of the effectiveness of using global longitudinal myocardial strain in the diagnosis of ischemic heart disease and diabetes mellitus	99
Коморбидность у пациентов, перенесших covid-19	100
Influence of clinical and anamnestic factors on the quality of life of patients with coronary heart disease	105
Assessment of the effectiveness of treatment for patients with glaucoma using quality of life indicators	109
Metabolik sindrom bilan kechuvchi ko'krak bezi saratonida lipid profili ko'rsatkichlari o'zgarishlarining tahlili	112
Артериальная гипертензия: расширяющийся патогенетический континуум и терапевтические ограничения	117
Потенциал внеклеточной днк для прогнозирования рака молочной железы у молодых женщин	121
Краткая история исследования лечение гипертрофии глоточной миндалины	125
Ankilozlovchi spondilit bilan og'rig'an bemorlarning hayot sifatini baholash	132
Профилактика цисплатин индуцированной острой сенсоневральной тугоухости	137
Затяжной covid: основные проявления и причины развития	141
Особенности морфологии яичников и семенников при воздействии энергетических напитков (Обзор литературы)	148
Асоратланган периферик лимфа тугунлари туберкулёзида mycobacterium bovisнинг учраши ва унинг касаллик кечувига таъсирини ўрганиш	152
Ventilation and perfusion condition of patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension	159
Ковид-19 ва юрак-қон томир касалликларининг ўзига хос хусусиятлари	163
(Адабиётлар шарҳи)	163
Ковид-19 ва сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган ёши улур беморларда электрокардиографиядаги ўзгаришлар	169
Буйрак трансплантациясини ўтказган беморларда	173
Ҳаёт сифати кўрсаткичлари	173



КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СНИЖЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН ПРИ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Насырова Х.К., Махмудова Ф.Р., Халимова З.Ю.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

Резюме: Актуальность проблемы, взаимосвязь нарушений репродуктивной функции и патологии щитовидной железы активно обсуждается в научной литературе, поскольку заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее распространенных эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. Гипофункция щитовидной железы — одна из самых распространенных эндокринных патологий, имеющих тесную связь с репродуктивной системой и был идентифицирован как фактор риска женского бесплодия.

Ключевые слова: Овариальный резерв, гипофункция щитовидной железы, бесплодие.

Izoh. Muammoning dolzarbligi, reproduktiv funksiya buzilishi va qalqonsimon bez patologiyasining o'zaro bog'liqligi ilmiy adabiyotlarda faol muhokama qilinmoqda, chunki qalqonsimon bez kasalliklari reproduktiv yoshdagi ayollarda eng ko'p uchraydigan endokrinopatiyalar qatoriga kiradi. Qalqonsimon bez gipofunksiyasi - reproduktiv tizim bilan chambarchas bog'liq bo'lgan eng keng tarqalgan endokrin patologiyalardan biri bo'lib, ayollarning bep-ushtligi uchun xavf omili sifatida aniqlangan.

Kalit so'zlar: ovarial zaxira, qalqonsimon bez gipofunksiyasi, bep-ushtlik.

Abstract. The relevance of the problem, the relationship between reproductive function disorders and thyroid pathology is actively discussed in the scientific literature, since thyroid diseases are among the most common endocrinopathies in women of reproductive age. Hypothyroidism is one of the most common endocrine pathologies that have a close connection with the reproductive system and has been identified as a risk factor for female infertility.

Key words: ovarian reserve, thyroid hypofunction, infertility.

ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

Актуальность. Проблема взаимосвязи нарушений репродуктивной функции и патологии щитовидной железы в последние годы становится все более значимой. Эта проблема у женщин репродуктивного возраста в настоящее время представляет большой теоретический и практический интерес. Это связано не только с медицинскими (увеличение гинекологической заболеваемости), но и с социальными аспектами, так как снижение овариального резерва (СОР) определяет современные глобальные тенденции к поздней реализации репродуктивной функции и снижению рождаемости, которые наблюдаются в развитых странах, а также отдаленные последствия дефицита эстрогенов [34].

Овариальный резерв определяет запас в яичниках фолликулов, способных нормально развиваться и овулировать созревшей яйцеклеткой под влиянием естественной или искусственной гормональной стимуляции. Изменение состояния щитовидной железы (ЩЖ) негативно отражается на менструальной и репродуктивной функции [44-48], могут быть причиной снижения фертильности. Гипофункция щитовидной железы является одним из факторов, влияющих на функциональный резерв яичника. По данным авторов 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 [29]. Это во многом

связано с особенностями женского гормонального статуса и ролью половых стероидов. Заболевания ЩЖ занимают второе место в структуре эндокринной патологии и встречаются в 5-10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста, чем у мужчин [7, 43].

Распространенность субклинического и клинического гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста составляет 4–10% и 0,1–2% соответственно. Таким образом, поиск путей эффективной ранней диагностики СОР при гипотиреозе с целью сохранения репродуктивного потенциала остается чрезвычайно актуальной задачей современной медицины. СОР при гипофункции ЩЖ на сегодняшний день является не до конца изученной патологией и должна выявляться ещё на доклинической стадии, когда фертильность снижена в небольшой степени и возможно восстановление функции яичников. Ранняя диагностика является необходимым условием сохранения овариального резерва и репродуктивной функции.

Все вышеуказанное подчеркивает актуальность темы работы, в связи с чем возникла необходимость данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – анализ обзора литературы по СОР при гипофункции щитовидной железы у женщин фертильного возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. В последние годы для оценки репродуктивного потенциала женщины оценивают «овариальный резерв» с помощью определенных показателей. Согласно

Григорян О.Р. и соавт.(2019 г), 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. 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.

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. Но дискуссии о наборе и количественных значениях тех или иных маркеров продолжаются [8, 19].

СОР также может развиваться из-за хромосомных и генетических аномалий, аутоиммунной патологии, влияния факторов окружающей среды или инфекционно-токсических агентов. Чаще всего она бывает идиопатической или ятрогенной (после хирургических вмешательств на яичниках).

Надо отметить что, возможными причинами СОР, а также слабого и бедного ответа яичников при контролируемой овариальной гиперстимуляции у женщин как ранней, так и поздней стадии репродуктивного периода могут быть аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и гипотиреоз, сахарный диабет, заболевания почек, а также необъяснимы причины, связанные с полиморфизмом генов гонадотропинов и их рецепторов [23].

Перминова С.Г. в своей работе [21, 24] указала, что актуальность обусловлена, с одной стороны, тем, что распространенность бесплодия в браке остается на стабильно высоком уровне (13-15%) и, несмотря на современные достижения в области репродуктологии, не имеет тенденции к снижению. Генерализация гипотиреоза у женщин с бесплодием, по разным данным, варьирует от 2 до 34%. Традиционно гипотиреоз считался возможной причиной женского бесплодия. При оценке параметров овариального резерва у женщин с АИТ по сравнению с пациентками без патологии ЩЖ было выявлено достоверное снижение средних уровней АМГ ($1,7 \pm 0,17$ и $2,4 \pm 0,14$ нг/мл, $p < 0,05$) и повышение уровня ФСГ ($12,3 \pm 2,2$ и $7,5 \pm 0,5$ МЕ/л, $p < 0,05$). Характерно, что доля низкого уровня АМГ у женщин с АИТ была в 2,9 раз выше (48,4 и 16,7%, $p = 0,0082$), чем в группе пациенток без

патологии ЩЖ. Анализ уровня АМГ в зависимости от возраста продемонстрировал, что у женщин с АИТ молодого и среднего возраста преобладали низкие и средние уровни АМГ. Уменьшенный объем яичников ($< 5 \text{ см}^3$) при АИТ встречался в 3,8 раза чаще по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения (42 и 11,1%, $p < 0,05$). Было отмечено достоверное снижение числа антральных фолликулов диаметром 2–10 мм в группе женщин с АИТ по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток без патологии ЩЖ ($5,9 \pm 1,2$ и $7,6 \pm 1,5$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижении основных параметров овариального резерва у пациенток с АИТ по сравнению с группой женщин без патологии ЩЖ, что, вероятно, связано с аутоиммунным генезом этой патологии. Но, несмотря на актуальность данной темы, не достаточно изучены особенности репродуктивного здоровья женщин с АИТ, как **основная причина развития гипотиреоза** [15-18]. Результат исследований Перминова С.Г. показал, что **гипотиреоз в исходе АИТ выявлен у 9,4% с бесплодием, в том числе манифестный (0,8%) и субклинический (8,6%) и у 2,5% фертильных женщин.**

Гипотиреоз при АИТ развивается постепенно, протекает медленно, годами, без ярких клинических симптомов и классифицируется на явный гипотиреоз, лабораторными признаками которого служат высокие уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и низкие уровни тиреоидных гормонов, и субклинический гипотиреоз. Последний встречается в популяции значительно чаще, чем клинически выраженный, и характеризуется повышением концентрации ТТГ в крови на фоне нормального уровня свободных тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3).

Распространенность репродуктивных расстройств при заболеваниях ЩЖ. Установлено, что женщины, страдающие гипофункцией ЩЖ угрожаемы по развитию различного рода репродуктивных расстройств [4, 16, 24, 28]. Исследователи подчеркнули, что, к сожалению, на сегодняшний день не существует единого мнения об относительно истинной частоте расстройств менструальной функции при данной эндокринопатии и, их зависимости от таких немаловажных с практической точки зрения факторов, как возраст женщины, длительностью степень компенсации основного заболевания, сопутствующая гинекологическая патология. Они отметили, что АИТ с исходом в гипотиреоз является одной из причин нарушения гормональной и герминативной функции яичников. По их данным, клинически указанные расстройства проявляются, в основном, гипоменструальным синдромом. Длительность течения декомпенсированного гипотиреоза, ассоциированные с ним метаболические расстройства, а также возраст женщины являются ключевыми факторами для нарушения менструального цикла и для снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста.



Взаимосвязь овариального резерва и функции ЩЖ.

Как указали авторы из Юго-Западного Университета клиники Китая Лучжоу, изучили и проанализировали взаимосвязь овариального резерва и функции ЩЖ у женщин с бесплодием, они провели ретроспективный анализ данных 495 пациенток с бесплодием, посетивших клинику в период с января 2019 по декабрь 2020 года. Однако в данном исследовании не было выявлено достоверной корреляции между овариальным резервом и показателями функции ЩЖ у женщин [49].

Похожий результат показало и исследование, проведенное в Центре репродуктивной медицины Университетской больницы Брюсселя (Бельгия), в 2015 году. Авторы Nikolaos P. Polyzos, и соавт. [39] отметили что, этот поперечный анализ, (информация из карт 4894 женщин взята из архива центра) не смог продемонстрировать связь между АИТ и овариальным резервом. Уровни ТТГ и свободного тироксина не различались между группами с разным овариальным резервом. Частота выявления антитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО) среди женщин с низким, нормальным и высоким уровнями АМГ также не различалась (12,1; 10,3 и 9,8%, соответственно; $p = 0,423$). Таким образом, не удалось выявить какую-либо связь между низким резервом яичников и гипотиреозом или аутоиммунитетом ЩЖ. Данные результаты достаточно надежны, чтобы подтвердить отсутствие какой-либо корреляции между низким резервом яичников и заболеваниями ЩЖ и ученые сделали выводы о том, что необходимы дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении основных механизмов, помимо функции ЩЖ, которые могут влиять на резерв яичников.

Поиск проводился с использованием медицинских баз данных в интернете: Medline / PubMed, EMBASE, EBSCO библиотеки [35]. Подтверждением тесной взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной систем является то, что в критические периоды жизни женщины (период полового созревания, беременность, лактация, климактерический период) отмечается увеличение ЩЖ и изменение ее активности [9, 10]. Однако, несмотря на наличие выраженной взаимосвязи между ЩЖ и репродуктивной системой, доказанной рядом авторов, до настоящего времени нет единого мнения о характере этого взаимодействия и об уровне, на котором оно осуществляется [17, 20]. И если вопросы влияния нарушений функции ЩЖ на половое созревание, овуляцию изучены в такой степени, что позволяют добиться успехов в лечении, остается практически нерешенной проблема совместного влияния половых и тиреоидных гормонов на органы-мишени. По данным Tim I.M. и соавт. [42], особенно пристального внимания требует изучение влияния функционального состояния ЩЖ на репродуктивную сферу, так как экспериментальные иссле-

дования предполагают значительную роль гормонов щитовидной железы в физиологических механизмах овариального резерва, но применение таких результатов в исследованиях на людях остается редким. Потенциальная роль функции щитовидной железы в репродукции женщин может быть особенно актуальной, когда бесплодие с неизвестной причиной, например, у женщин со СОР или идиопатическим бесплодием. Целью этого исследования было изучить связь функции щитовидной железы и аутоиммунитета с маркерами концентрации ФСГ на 3-й день резерва яичников и количества антральных фолликулов (КАФ), а также выяснить, могут ли функция ЩЖ или аутоиммунитет иметь разные эффекты у женщин со СОР или идиопатическим бесплодием. Таким образом, это исследование показало, что более низкие положительные результаты свободного Т3 и анти-ТПО связаны с более низким КАФ у женщин с СОР или необъяснимым бесплодием. Будущие исследования необходимы для повторения этих результатов и дальнейшего выяснения роли и основных механизмов, посредством которых функция щитовидной железы и аутоиммунитет связаны с овариальным резервом. Так, согласно данным литературы, у ряда женщин при снижении функциональной активности ЩЖ отмечается овариально-менструальная дисфункция, которая в конечном итоге приводит к неспособности женщин репродуктивного возраста к зачатию и / или вынашиванию плода, что в свою очередь играет определенную роль в нарушении психо- социальной адаптации женщины и влияет на основной демографический показатель - рождаемость. Таким образом, сохранение репродуктивного здоровья женщины является одной из важных проблем эндокринологии, что имеет не только медицинское, но и социальное значение. Другие исследователи Michalakakis et al., (2011) [36] показали, что результаты контрастируют с предыдущим исследованием, показавшим, что женщины со СОР имели более высокие уровни ТТГ ($>0,4$ мМЕ/мл) по сравнению с женщинами с нормальным овариальным резервом авторы и предполагают, что расстройства ЩЖ могут быть связаны с овариальным резервом. Это исследование наряду с другим, которое подтвердило наличие анти тиреоидных антител в фолликулярной жидкости яичников у женщин с АИТ и продемонстрировало очень сильную положительную корреляцию между уровнями аутоантител в сыворотке и уровнями аутоантител в фолликулярной жидкости (Монтелеонеи другие., 2011 год), побудили нескольких исследователей предположить, что заболевания ЩЖ действительно могут влиять на резерв яичников. Предполагаемый механизм такой ассоциации может быть связан с тем фактом, что анти-ТПО и антитела к тиреоглобулину, вероятно, проходят через гематофолликулярный барьер в период созревания и приводят к образованию цитотоксической среды, которая повреждает созревающий ооцит [37].

Кроме того, было убедительно показано, что субклинический гипотиреоз может быть причиной СОР. К аналогичному выводу пришли и многие другие авторы. По данным Meng Rao и соавт.[38], явные заболевания ЩЖ были идентифицированы как факторы риска женского бесплодия. Однако остается в значительной степени неясным, связан ли субклинический гипотиреоз, очень распространенное заболевание ЩЖ, с женским бесплодием. Целью этого исследования было изучение потенциальной связи между ЩЖ и овариальным резервом у женщин, обращающихся за лечением по поводу бесплодия. В это ретроспективное исследование были включены 2568 женщин с нормальной функцией щитовидной железы ($n = 2279$) или ($n = \text{гипотиреозом } 289$), которые посетили клинику для лечения бесплодия. В общей исследуемой популяции у женщин с субклиническим гипотиреозом были значительно более низкие концентрации АМГ (медиана: 2,05 против 2,51 нг/мл, $p = 0,015$) и КАФ (медиана: 10,0 против 11,0, $p = 0,013$) по сравнению с женщинами с эутиреозом. В линейном и пуассоновском регрессионном анализе субклинического гипотиреоза был достоверно связан с более высокой базальной концентрацией ФСГ (средняя разница = 1,13 мМЕ/мл [95% доверительный интервал (ДИ) от 0,97 до 1,29 мМЕ/мл], $p < 0,001$), более низкой концентрацией АМГ (средняя разница = -0,27 нг/мл [ДИ -0,43 до -0,12 нг/мл], $p = 0,001$) и более низким КАФ (средняя разница = -0,7 [ДИ от -1,3 до -0,2], $p = 0,005$). У женщин в возрасте ≥ 35 лет субклинический гипотиреоз был достоверно связан с концентрациями ФСГ (средняя разница = 1,74 мМЕ/мл, $p < 0,001$) и АМГ (средняя разница = -0,40 мг/мл, $p < 0,001$) и КАФ (средняя разница = -0,8, $p < 0,001$). У женщин в возрасте < 35 лет субклинический гипотиреоз был достоверно связан с более высокой концентрацией ФСГ (средняя разница = 0,30 мМЕ/мл, $p < 0,001$), но не с концентрациями АМГ или КАФ ($p = 0,84$ и $0,06$) соответственно. Положительный результат на анти-ТПО не был связан с показателями овариального резерва.

Таким образом, авторы дали следующие выводы: Полученные данные свидетельствуют о том, что субклинический гипотиреоз связан со СОР в более позднем репродуктивном возрасте. Положительность анти-ТПО не была связана с овариальным резервом, и отметили необходимость дальнейших исследований для изучения лежащих в основе молекулярных механизмов, регулирующих снижение овариального резерва у женщин с субклиническим гипотиреозом, и оценки того, может ли прием левотироксина улучшить функцию яичников у женщин с субклиническим гипотиреозом. [38].

Вместе с тем влияние функционального состояния ЩЖ при АИТ на течение гинекологических заболеваний, когда в патологический процесс вовлечен ряд звеньев эндокринной и иммунной систем, оста-

ется невыясненным. [11, 25, 26, 27].

Общеизвестно, что гипотиреоз в исходе хронического АИТ может ухудшить репродуктивную функцию женщины. Это проявляется нарушениями менструального цикла и овуляции, снижением вероятности зачатия. Дисфункция ЩЖ влияет на рост и созревание фолликула через рецепторы ее гормонов на поверхности этих клеток и опосредованно – через усиление секреции пролактина и нарушение функции гонадотропин-рилизинг гормона [32, 33]. В отличие от манифестного гипотиреоза, субклинические формы тиреоидной дисфункции или носительство антитиреоидных антител к ТПО и тиреоглобулину (АТ-ТГ) часто остаются клинически бессимптомными, хотя есть публикации о влиянии этих состояний на женскую половую систему [40].

Андреева Е.Н. и соавт.[1] изучили параметры овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с аутоиммунными заболеваниями (СД 1, носительство антитиреоидных антител). Данные исследования позволили заключить, что пациентки репродуктивного возраста с СД 1 имеют сниженные показатели овариального резерва (АМГ, КАФ) по сравнению с женщинами без диабета, что обуславливает необходимость рационального подхода к ведению больных и планированию беременности с учетом временного фактора, при необходимости с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Носительство антитиреоидных антител не влияет на показатели овариального резерва у здоровых женщин. Таким образом, аутоиммунный статус женщины (СД 1, носительство антитиреоидных антител) может оказывать различное влияние на овариальный резерв.

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, включающих изучение высокочувствительных биомаркеров, с целью установления влияния статуса по антителам на овариальный резерв.

Целью исследования Гурьевой В.А. и соавт.[5], 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 сравниваемых 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 КАФ). 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 СОР был установлен диагноз АИТ, эутиреоидный, и в 30,8% случаев – гипотиреоз.

Weghofer A. и соавт. [50] решили выяснить, что же на самом деле влияет на овариальный резерв: сниженная функция ЩЖ 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 мМЕ/мл и оценили уровень АМГ в зависимости от уровня ТТГ менее 3 или от 3 и более мМЕ/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 $1,8 \pm 0,9$ мМЕ/мл. АТА были выявлены у 11,1% больных. У женщин с уровнем ТТГ менее 3 мМЕ/мл уровень АМГ оказался достоверно выше, чем у больных с ТТГ ≥ 3 мМЕ/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 ЩЖ, 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 ≥ 3 мМЕ/мл.

В последнем исследовании по вопросу взаимосвязи между функцией ЩЖ и овариальным резервом, выполненному рядом исследователей (Roya Kabodmehri and etc.) было определено, связь между уровнем ТТГ и овариальным резервом, таким образом что повышение ТТГ от определенного уровня связано со снижением функции яичников [41].

В 2015 году было проведено перекрестное аналитическое исследование [22], которое проводилось в большой когортной популяции, были включены все три группы пациенток с нормальным, низким и высоким уровнем яичников. Авторы пришли к следующему выводу, который противоречив ряду других исследований. Они не обнаружили связи между уровнем гормонов ЩЖ и уровнем АМГ, и их результаты были повторены в нескольких других исследованиях [13,14,22,30]. Однако большинство из них были ретроспективными исследованиями. Несколько исследований подтвердили взаимосвязь между уровнями ТТГ и АМГ и предположили, что даже у эутиреоидных пациентов уровни ТТГ в сыворотке менее 3 мМЕ/мл связаны с лучшей функцией яичников, и если ТТГ выше этой пороговой точки, они рекомендуют левотироксин [38]. Напротив, в Kuroda et al. (2018) исследование [15], лечение левотироксином не изменило овариальный резерв при клиническом и

субклиническом гипотиреозе, хотя уровень АМГ был начительно повышен у пациенток с тиреоидитом Хашимото.

Михалакис и др. (2011) показали связь между уровнем ТТГ и овариальным резервом: у 18% пациенток с низким овариальным резервом уровень ТТГ был выше 4 мМЕ/мл [18]. Исследование подтверждает связь между уровнем ТТГ и овариальным резервом, так что повышение ТТГ от определенного уровня связано со снижением функции яичников.

К сильным сторонам исследования относятся проспективный дизайн исследования, возможность правильного отбора пациенток, проведение биохимических тестов в одной лаборатории и оценка нескольких маркеров овариального резерва. Кроме того, они скорректировали несколько факторов, которые могут повлиять на овариальный резерв. Ограничения этого исследования включают возможность оценить антитела к ЩЖ и небольшой размер выборки.

Однако ранее было продемонстрировано, что даже после поправки на аутоиммунитет щитовидной железы и возраст ТТГ $< 3,0$ мМЕ/мл у эутиреоидных пациентов с бесплодием уровень АМГ значительно выше, чем у пациентов с ТТГ $\geq 3,0$ мМЕ/мл [3]. Еще одним ограничением исследования был отбор участников из числа бесплодных женщин. Кроме того, в этом исследовании не проводилось лечение левотироксином с последующей повторной оценкой овариального резерва.

В доступной литературе приведены результаты исследования возможных механизмов влияния субклинического гипотиреоза и изолированного носительства антител к аутоантителам против ТПО и аутоантителам против ТГ на состояние репродуктивной системы женщины

В экспериментальных исследованиях доказано значительное влияние недостатка гормонов щитовидной железы на овариальный резерв, приводящее к уменьшению количества антральных фолликулов, что частично может быть связано с воздействием на синтаз оксида азота. Мыши с гипотиреозом имеют сниженное количество первичных, растущих и антральных фолликулов [31,32].

Необходимо подчеркнуть, что в мировой литературе представлены многочисленные работы с аналогичными результатами. Michalakakis et al. (2011) который пытались выявить связь между субклиническим повышением концентрации ТТГ до начала циклов стимуляции на исходы ВРТ, а также на параметры овариального резерва. Овариальный резерв считали сниженным при повышении уровня фолликуломулирующего гормона более 14 мМЕ/мл на 3-й день менструального цикла при наличии менее пяти антральных фолликулов до начала стимуляции или при сниженном ответе яичников в предыдущих циклах стимуляции. Субклинический гипотиреоз встречался у 23 % женщин испытываемой группы (лабораторные

значения ТТГ — 2,5–4,0 мЕД/л). Путем регрессионного мультифакторного анализа установлено статистически значимое повышение частоты СОР при цифрах ТТГ > 2,5 мЕД/л ($p = 0,023$). Ни у одной из женщин со значением ТТГ < 2,5 мЕД/л не наблюдалось снижения овариального резерва, в то время как у 14 % женщин с субклиническим и у 18 % с явным гипотиреозом овариальный резерв был снижен [36].

Таким образом, обзор литературы показал, что данная проблема остается дискуссионной и остается много нерешенных вопросов. Для их решения необходимы дальнейшие исследования и поиски исследователей различного профиля – эндокринологов, генетиков, иммунологов, биохимиков и др.

Таким образом, по данным многих современных исследований и обзоров, все ассоциации гипопункции ЩЖ и осложнений репродуктивной функции у женщин фертильного возраста требуют подтверждения в более крупных проспективных исследованиях, и их патогенные механизмы должны быть лучше поняты.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о большом интересе к поиску специфических маркеров для раннего выявления СОР при гипотиреозе. Однако, несмотря на то, что АМГ является наиболее подходящим индикатором для ранней оценки снижения овариального резерва, на сегодняшний день нет унифицированных данных по его возрастным и популяционным нормам. Также, клиническое применение АМГ крови несколько ограничено из-за технических трудностей и недостаточной чувствительности диагностических систем. Всё вышеизложенное обуславливает необходимость новых исследований и разработки клинических протоколов при гипотиреозе.

Литературные данные независимо от давности проведенных исследований и диагностических возможностей как для выявления патологии ЩЖ, 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 при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ. Одно из объяснений – субклинический гипотиреоз или неспособность щитовидной железы адекватно ответить на запрос, возникающий при гиперстимуляции яичников.

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 гипотиреозу. 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 патологии гипотиреоза, а также сформулировать рекомендации по персонализированному лечению больных для улучшения репродуктивного здоровья.

Библиография:

1. Андреева Е.Н., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Яровая И.С., Михеев Р.К. - Особенности овариального резерва женщин репродуктивного возраста, страдающих аутоиммунными заболеваниями. / ГИНЕКОЛОГИЯ 2020 | ТОМ 22 | №5 / GYNECOLOGY 2020 | Vol. 22 | No. 5 // <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200416>
2. Брызгалина, С.М. Тиреоидный статус и репродуктивное здоровье жительниц промышленного города при сочетанном действии техногенных и природных факторов: автореф. дис. д-ра мед. наук / С.М. Брызгалина. -Новосибирск, 2004. 46с.
3. Вегхофер А., Барад Д.Х., Дармон С., Кушнир В.А., Глейхер Н. Что влияет на функциональный резерв яичников, функцию щитовидной железы или аутоиммунитет щитовидной железы? Репрод Биол Эндокринолог. 2016;14(1):1–6.
4. Гвасалия Г.Г. Механизмы нарушения менструальной функции и особенности течения климактерического синдрома у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом// дисс. на соиск. уч.степени кандидата мед. наук по спец. 14.00.01 – Хирургия, Москва, 2009 г.- 104 стр
5. 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.
6. Данилова Л.И. Особенности некоторых нейроэндокринных показателей при аутоиммунном тиреоидите у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. // Здравоохр. Минск. 2009. - № 2. С. 22-25.
7. Дедов, И.И. Эндокринология Текст.: учебник для студентов мед. вузов. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. М.: Медицина, 2000.



8. Ермоленко, К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Ра-попорт // Клиническая медицина. – 2016. – № 94 (1). – С. 10–15.
9. Калинин А.П., Потемкина Е.Е., Пешева В.Н. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита. // Проблемы эндокринологии. 2004. - № 1. С. 56-58.
10. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. // Пробл. эндокринол. 2001. - Т. 47, № 5. С. 3-10.
11. Ковалёва, И.И. Аутоиммунный тиреоидит. Современные методы диагностики и лечения // Лекарственный вестник. 2016. - №7.1. С.22-26.
12. Курода К., Учидо Т., Нагай С., Одзаки Р., Ямагути Т., Сато Ю. и др. Повышенный уровень тиреотропного гормона в сыворотке крови связан со снижением уровня антимюллерова гормона у бесплодных женщин репродуктивного возраста. J Assist Reprod Genet. 2015;32(2):243–7.
13. Кореваар ТИМ, Мингес-Аларкон Л, Мессерлиан С, де Поортере Р.А., Уильямс П.Л., Броерен М.А. и др. Связь функции щитовидной железы и аутоиммунитета с овариальным резервом у женщин, обращающихся за помощью по поводу бесплодия. Щитовидная железа. 2018;28(10):1349–58.
14. Кучуклер Ф.К., Горкем У., Симсек Ю., Кочабас Р., Гулер С. Оценка овариального резерва у женщин с явным или субклиническим гипотиреозом. Arch Med Sci AMS. 2018;14(3):521.
15. Курода М., Курода К., Сегава Т., Нох Дж.Ю., Ёшихара А., Ито К. и др. Прием левотироксина повышает уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови у бесплодных пациентов с тиреоидитом Хашимото. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(4):739–46
16. Мгерян А.Н. Гормональная контрацепция у женщин с АИТ// дисс. на соиск. уч.степени кандидата мед. наук по спец. 14.00.01 – Хирургия, Москва, 2010 г.- 201 стр
17. Молчанова Н.В. Изменения иммунной системы у женщин с нарушениями менструальной функции при патологии щитовидной железы: Дис. . канд. мед. наук. Пермь, 2018. - 163.
18. Михалакис К.Г., Месен Т.Б., Брейбой Л.М., Ю.Б., Рихтер К.С., Леви М. и др. Субклиническое повышение уровня тиреотропного гормона и результаты вспомогательных репродуктивных технологий. Фертил Стерил. 2011;95(8):2634–7.
19. Назаренко, Т.А. «Бедный ответ» /Т.А.Назаренко, К.В. Краснопольская. –М.:МЕДпресс-информ. – 2012. – 80 с.
20. Никонова С.И. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом//дисс. на соиск. уч.ст. к.м.н., 2003 г, г. Москва, 125стр.
21. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с заболеваниями щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. //Журнал для непрерывного медицинского образования врачей, 2013. — С. 18-29. <https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-u-zhenschin-s-zabolevaniyami-schitovidnoy-zhelezy-printsipy-diagnostiki-taktika-vedeniya>.
22. Полисос Н.П., Саккас Э., Вайарелли А., Поппе К., Камю М., Турне Х. Аутоиммунитет щитовидной железы, гипотиреоз и резерв яичников: поперечное исследование 5000 женщин на основе возрастных значений АМГ. Хум Репрод. 2015;30(7):1690–6.
23. Рудакова, Е.Б. Можно ли помочь пациенткам старшей возрастной группы с реализацией репродуктивной функции в программах эко и пз в рамках государственной поддержки? / Е.Б. Рудакова, Е.А. Федорова, И.В.Сергеева // Медицинский совет. – 2018. – № 7. – С. 116–124.
24. Тихонова Ю. А., Трушкина М. К. Клинико-морфологические аспекты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [Текст] // Новые задачи современной медицины: материалы VI Междунар. науч. конф. (г. Казань, май 501 2019 г.). — Казань: Молодой ученый, 2019. — С. 29-33. — URL <https://moluch.ru/conf/med/archive/331/15036>
25. Терешин А.Т. Нейроэндокринные изменения при гипертиреозе у женщин репродуктивного периода: Деп. рукопись. М., 2015. - С. 10.
26. Тетелютина Ф.Н. Значение функционального состояния щитовидной железы в патогенезе генитального эндометриоза // Акуш. и гинек. 1999.
27. Чубарова Д.Ю. «Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии»//Дисс. на соиск уч ст кмн по специальности 14.00.03 – Эндокринология. Г Москва 2006г, - 130 стр
- 28 Akhtar M, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L Thyroxine replacement therapy for subfertile women with autoimmune thyroid disease or mildly underactive thyroid// Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD011009. DOI: 10.1002/14651858.CD011009.pub2. (Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.)

29. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2018;379(9821):1142-1154. doi:10.1016/s0140-6736(18)60276-6. // Григорян О.Р., Красновская Н.С., 2019
30. Chen C-W, Huang Y-L, Tzeng C-R, Huang R-L, Chen C-H. Idiopathic low ovarian reserve is associated with more frequent positive thyroid peroxidase antibodies. *Thyroid*. 2017;27(9):1194-200 <https://www.liebertpub.com/doi/https://doi.org/10.1089/thy.2017.0139>. [cited 2019 Oct 23].
31. Fedail JS, Zheng K, Wei Q, et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats. *Endocrine*. 2014;46(3):594-604. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0092-y>.
32. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5): 702-55. DOI:10.1210/er.2009-0041
33. Kuroda K, Uchida T, Nagai S. Elevated serum thyroid-stimulating hormone is associated with decreased anti-Müllerian hormone in infertile women of reproductive age. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32 (2): 243-7. DOI: 10.1007/s10815-014-0397-7.
34. ESHRE Guideline, 2016; Liao D. Y., 2022.
35. Medenica S1, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(6):977-87.
36. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2634-2637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.056>
37. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66:108-114.
38. Meng Rao, Huawei Wang, Shuhua Zhao, Jiang Liu, Ya Wen, Zhao Wu and etc. Subclinical hypothyroidism is associated with lower ovarian reserve in women aged 35 years or older// *Thyroid* 2020; 30(1):95-105/ 21 Jan 2020| <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0031>.
39. Polyzos N.P, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a crosssectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1690-6. doi: 10.1093/humrep/dev089
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015; 104 (3): 545-53. DOI: 0.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
41. Roya Kabodmehri, Seyede Hajar Sharami, Ziba Zahiri Sorouri, Nasrin Ghanami Gashti, Forozan Milani, Zeinab Chaypaz and Maryam Ghalandari // The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective crosssectional study// Kabodmehri et al. *Thyroid Res* (2021) 14:22 <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00112-2>
42. Tim I.M. Korevaar, Lidia Minguez-Alarcon and etc.) [10-15 Tim I.M. Korevaar, Lidia Minguez-Alarcon, Carmen Messerlian, Association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care. // *Thyroid*- Vol.28, No.10 //18 Sep 2018// <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0582>
43. Tuohy, V.K. Autoimmunity and premature ovarian failure Text. / V.K. Tuohy, C.Z. Altuntas // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2017. - Vol. 19. - P. 366-369
44. Vanderpump M.P., Tunbridge WM Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism // *Thyroid* 2018 oct; № 12 :10 839-47
45. Voipe R. Autoimmune diseases of the endocrine system // CRC, boca Raton. - 2017. -P. 1-364. 502 .
46. Walsh M, Chaudhry A., Jayne D. Long-term follow-up of relapsing \refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab// *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep. 67 (9):1322-1327.
47. Weetman A.P. Thyroid Abnormalities // *Endocrin Metab Clin North Amer*.m 2014, Sep; 43(3): 781-90.
48. WHO and ICCIDD // *Bull. Wld Hlth org*. 2017. - Vol. 75/ - №2. - P.100-114.
49. Wu J, Zhao Y-j, Wang M, Tang M-q and Liu Y-f (2021) Correlation Analysis Between Ovarian Reserve and Thyroid Hormone Levels in Infertile Women of Reproductive Age. *Front. Endocrinol*. 12:745199. doi: 10.3389/fendo.2021.745199.
50. 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.