

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-092.11.441-008.63

Н. А. КАМЕНЮК, Э. В. ГУСАКОВСКАЯ, А. В. ЛЕЛЕВИЧ

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИНФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ ТИРЕОИДИТЕ ХАШИМОТО И ПОДХОДЫ К ЕЕ КОРРЕКЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Одним из факторов риска возникновения бесплодия является дисфункция щитовидной железы по причине аутоиммунного тиреоидита как наиболее распространенной причины гипотиреоза, составляя 20–30 % случаев в популяции. В качестве механизма развития бесплодия активно изучается возникающая при тиреоидите Хашимото дисфункция иммунной системы, в то время как многочисленные исследователи утверждают о главенстве гормонального дисбаланса. Детальное изучение патогенеза бесплодия при аутоиммунном тиреоидите способствует разработке эффективных методов терапии патологии, обусловливая актуальность проведения исследований в данном направлении. Целью исследования явились сбор и анализ современных научных литературных данных о механизмах развития бесплодия при тиреоидите Хашимото и методах коррекции возникающей дисфункции репродуктивной системы. Согласно результатам аналитического обзора литературы, развитие аутоиммунного тиреоидита характеризуется возникновением сочетанных иммунных и гормональных нарушений, оказывающих негативное влияние на состояние репродуктивной системы, с последующим развитием бесплодия. Регулярный скрининг бесплодных пар на наличие тиреоидита Хашимото и своевременно начатое лечение способствуют уменьшению активности аутоиммунного процесса и риска невынашивания беременности. Однако, неполнота терапии комбинации исследуемых состояний обуславливает перспективность дальнейшего изучения механизмов развития бесплодия в условиях аутоиммунного тиреоидита и разработки эффективных терапевтических подходов.

Ключевые слова: бесплодие, тиреоидит Хашимото, аутоиммунный процесс.

Введение. Одним из факторов риска возникновения бесплодия как неспособности достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярного незащищенного полового акта [1] является дисфункция щитовидной железы по причине происходящего в ней аутоиммунного процесса [2, 3]. В свою очередь, аутоиммунные заболевания щитовидной железы преимущественно представлены тиреоидитом Хашимото (Hashimoto's thyroiditis, HT), болезнью Грейвса, а также безболевым деструктивным тиреоидитом в спорадической либо послеродовой форме [4, 5]. Диагностика этих заболеваний основывается, главным образом, на ультразвуковом исследовании щитовидной железы и регионарных лимфоузлов, изменении уровня тиреотропного гормона (thyroid-stimulating hormone, TSH) в сыворотке крови, обнаружении антител против тиреопероксидазы (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) и тиреоглобулина (thyroglobulin antibodies, TgAb), уровня свободного тироксина ($T4_{\text{св.}}$) и трийодтиронина ($T3_{\text{св.}}$), а при болезни Грейвса также и тиреоидстимулирующих иммуноглобулинов (thyroid stimulating immunoglobulins, TSI) в крови пациентов [6].

Наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы является HT [7–9]. Так, средняя частота встречаемости HT в регионах с достаточным содержанием йода составляет 20–30 % [10–12], причем женщины в 4–10 раз более восприимчивы к заболеванию, чем мужчины [10–11, 13]. Первичная заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом, включая HT, в Республике Беларусь составляет 58 случаев на 100 тысяч населения, достигая 40 % в общей структуре патологии щитовидной железы [14], в то время как субклиническая форма заболевания и повышение в крови уровня антитиреоидных антител обнаруживаются у 10–15 % практически здоровых людей [15].

Однако, по причине недостаточности охвата населения и отсутствия конкретных диагностических критериев эутиреоидной фазы заболевания, статистические данные при аутоиммунном тиреоидите зачастую являются неполноценными [16].

Наиболее часто НТ поражает женщин в возрасте 30–50 лет [17–19]. При этом превышение нормального уровня антитиреоидных аутоантител ТРОAb и TgAb диагностируется у 5–20 % женщин репродуктивного возраста и беременных [20–24], что может приводить к невынашиванию беременности [25]. В то же время, частота неблагоприятных исходов беременности меньше среди женщин, принимающих левотироксин [26].

Следует отметить, что около 85 % всех случаев бесплодия имеют идентифицируемые причины, среди которых наиболее распространеными являются развитие овуляторной дисфункции, заболевания маточных труб. Оставшиеся 15 % случаев инфертальности (по некоторым данным – до 25 %) не имеют очевидной причины [27, 28]. В свою очередь, нарушения овуляции приводят к возникновению бесплодия в 25 % случаев, а трубные нарушения – в 20 % [27–29]. Кроме того, согласно Phillips K. et al. (2023), причины бесплодия у женщин также включают гормональные расстройства [30]. Среди эндокринопатий, приводящих к развитию бесплодия, наиболее частыми являются гиперпролактинемия, гипоталамическая amenорея, синдром поликистозных яичников, первичная недостаточность яичников, дисфункция щитовидной железы, патология надпочечников [31]. В свою очередь, ведущую позицию в структуре причин бесплодия у женщин с наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы – НТ – занимает наружный генитальный эндометриоз (34,4 %), а у пациенток с гипотиреозом, причиной которого более чем в 70–80 % случаев также является аутоиммунный тиреоидит, – эндокринное бесплодие (29,8 %) [32].

Многочисленными исследованиями показана связь НТ с развитием бесплодия и низким овариальным резервом, определяемым, главным образом, по уровням антимюллерова гормона и количеству антравальных фолликулов, что объясняется нарушением регуляторной функции гормонов щитовидной железы в отношении репродуктивных органов [20, 33–36]. Однако ряд исследователей опровергает положительные эффекты гормонов щитовидной железы при эутиреоидной форме НТ у женщин с бесплодием [33] и утверждает о главенстве иммунных нарушений в развитии инфертальности при НТ [37].

Приведенные данные обуславливают необходимость детализации и определения доминирующих механизмов развития инфертальности при НТ, что может способствовать разработке адекватных методов соответствующей корректирующей терапии.

Цель исследования: сбор и анализ современных научных литературных данных о механизмах развития бесплодия при тиреоидите Хашimoto и методах коррекции возникающей дисфункции репродуктивной системы.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено путем сбора и последующего анализа литературных данных о патогенезе и методах коррекции бесплодия, возникающего в условиях НТ. Поиск актуальных научных публикаций произведен с использованием текстовых баз данных медицинских и биологических публикаций PubMed и Google Scholar, а также научных электронных библиотек CyberLeninka и Cochrane Library по интересуемой тематике.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на то, что выработка антитиреоидных аутоантител ТРОAb и TgAb при НТ может приводить к развитию гипотиреоидного состояния, в клинической практике наиболее распространена эутиреоидная форма патологии, при которой в условиях сохраненной функции щитовидной железы отмечаются сбои в работе репродуктивной системы с нарушением имплантации эмбриона, невынашиванием беременности и другими неблагоприятными последствиями [38]. Как правило, объяснение патогенеза инфертальности, возникающей в условиях аутоиммунного тиреоидита, заключается в изменениях со стороны иммунной системы организма либо в тонком дефиците гормонов щитовидной железы.

Изменения со стороны иммунной системы могут возникать как локально, так и генерализованно. Негативное влияние ТРОАб на фолликулогенез и имплантацию эмбриона реализуется за счет экспрессии тиреопероксидазы в фолликулах яичников, эндометрии, плаценте. Также цитотокическое влияние на созревающие фолликулы оказывают перекрестные реакции ТРОАб с другими, специфичными для репродуктивных органов, пероксидазами [39]. При этом цитотокические антитиреоидные антитела класса G, способные повреждать клетки организма, оказывают неблагоприятное воздействие на созревание ооцита, а также аккумулируются на поверхности предимплантационных эмбрионов животных [40]. Еще одной возможной мишенью ТРОАб является блестящая оболочка яйцеклетки (*zona pellucida ovi*), основными функциями которой являются поддержание связи между ооцитами и фолликулярными клетками во время оогенеза, регуляция взаимодействия между овулировавшими яйцеклетками и свободно плавающими сперматозоидами во время и после оплодотворения, а также защита развивающихся ооцитов, яйцеклеток и эмбрионов [41]. Следует отметить, что при аутоиммунном тиреоидите ТРОАб обнаруживаются в 95 % случаев, в то время как TgAb определяются лишь в 70 % случаев [42].

В целом, патогенез НТ характеризуется развитием комбинированной дисфункции гуморального и клеточного звеньев иммунной защиты. Нарушения со стороны гуморального звена выражаются в поликлональной активации В-лимфоцитов с увеличением содержания в крови неспецифических антифосфолипидных и антинуклеарных антител, обладающих способностью перекрестно реагировать с трофобластом плацентарной ткани, снижая его жизнеспособность [43], а также антиовариальных антител и антител против адгезивного гликопroteина ламинина [44]. В свою очередь, нарушение со стороны клеточного компонента иммунной системы, представленного Т-лимфоцитами Th₁, Th₂ и T_{reg}, приводит к увеличению образования патогномоничных для невынашивания беременности IL-2, IL-17, IF- γ и уменьшению продукции иммунорегуляторных цитокинов-супрессоров IL-4, IL-10 [45], что сопровождается повышением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и приводит к привычному невынашиванию беременности и бесплодию [46].

Таким образом, иммунный механизм развития бесплодия при НТ обусловлен возникновением аутореактивных В- и Т-лимфоцитов и уменьшением продукции Т-лимфоцитов-супрессоров, а генетическая предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций в условиях НТ подтверждается фактом его ассоциации с антигенами системы Human Leukocyte Antigens (HLA), чаще всего – HLA DR3 и DR5, а также обнаружением антитиреоидных антител у 50 % родственников пациентов [47].

Относительно влияния гормонов щитовидной железы на развитие инфертильности следует отметить, что при НТ нарушается баланс гормонов и факторов роста, необходимых для адекватного фолликулогенеза, и зависящих от содержания T3_{cb}, T4_{cb} в фолликулярной жидкости [48]. В частности, функция Т3 заключается в потенцировании действия гонадотропных гормонов на клетки гранулезы фолликула, а повышенная экспрессия в секреторную фазу менструального цикла рецепторов к Т3 и ферментов-дейодиназ, отвечающих за превращение Т4 в Т3, указывает на участие гормонов щитовидной железы в имплантации [48–50]. Увеличение секреции матриксной металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP) 2 типа (MMP-2) и 3 типа (MMP-3), фетального фибронектина и интегрина под воздействием Т3 оказывает положительный эффект на плацентацию путем стимуляции миграции трофобластов в материнские спиральные артерии с увеличением притока крови к плаценте [51]. Кроме того, TSH, продуцируемый по принципу обратной связи, в зависимости от уровня гормонов щитовидной железы, оказывает стимулирующее влияние на выработку прогестерона и сохранение беременности.

Таким образом, недостаточное функционирование щитовидной железы нарушает процессы фолликулогенеза, имплантации и плацентации, что наблюдается на поздних стадиях НТ. В то же время, начало развития НТ характеризуется неадекватным реагированием щитовидной железы на стимуляцию хорионическим гонадотропином человека – гормоном-

гомологом TSH, способным отрегулировать повышенную потребность организма в гормонах щитовидной железы на ранних сроках беременности, что обуславливает понижение уровня T4 и повышение риска преждевременных родов у женщин с НТ [52].

На современном этапе эффективное лечение НТ не разработано. Согласно Клиническому протоколу Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)» (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июня 2021 г. № 85), при аутоиммунном тиреоидите показано симптоматическое лечение, включающее назначение β-адреноблокаторов в фазу гипертиреоза и левотироксина – в фазу гипотиреоза; при выявлении у женщин, планирующих беременность, повышенного уровня At-TPO показано исследование уровня TSH с его контролем в каждом триместре беременности, причем физиологические дозы йодида калия (до 200 мкг в сутки) не противопоказаны [6].

Заместительная терапия левотироксином показана в случае как минимум двукратного выявления уровня TSH в диапазоне 4–10 мМЕ/л, а также при повышении уровня TSH в крови более 10 мМЕ/л и у пациентов с явным гипотиреозом, что преследует целью достижение и поддержание нормального уровня TSH и тиреоидных гормонов в крови [53]. При необходимости одновременного приема препаратов, влияющих на всасывание левотироксина (кальция карбоната, железа сульфата, алюминия гидрохлорида, сукральфата), рекомендуемый интервал должен составлять около 4 часов [54]. Предварительный прием левотироксина до беременности пациентками с гипотиреоидной формой НТ приводит к возрастанию потребности в нем примерно к 4–6 неделям гестации, в связи с чем сразу после наступления беременности целесообразно увеличить дозу препарата на 20–30 % [55]. Наиболее выраженное падение производства тиреоидных гормонов наблюдается во второй половине беременности. В свою очередь, сразу после родов потребность в левотироксине уменьшается, в связи с чем рекомендуется уменьшить дозу препарата до исходной (до беременности), с последующим контролем TSH спустя 6 недель. Однако, у пациенток с НТ возможно увеличение потребности в левотироксине, в сравнении с исходной, по причине прогрессирования аутоиммунного процесса после родов [56]. Следует отметить, что женщинам с эутиреоидной фазой НТ левотироксин следует назначать, используя индивидуальный подход, при уровне TSH в сыворотке крови выше 2,5 мМЕ/л [57]. В то же время, попытки монотерапии левотироксином у женщин с НТ и уровнем TSH выше 2,5 мМЕ/л, а также у эутиреоидных бесплодных женщин с потерей беременности в анамнезе, по результатам ряда метаанализов рандомизированных клинических исследований, не приводили к улучшению исходов беременностей [33, 58]. Однако, положительным эффектом терапии левотироксином является коррекция гипотиреоза.

В свою очередь, снижение уровня антитиреоидных аутоантител в крови и улучшение эхогенности ткани щитовидной железы, по результатам ультрасонографии, достигается путем добавления селена в рацион питания пациентов с НТ. Селен необходим для адекватного синтеза гормонов щитовидной железы, обеспечения антиоксидантной защиты и может быть рекомендован пациентам с эутиреоидной формой аутоиммунного тиреоидита [59]. Имеются сведения о наибольшей терапевтической результативности сочетанного применения левотироксина и селенита натрия, по сравнению с монотерапией левотироксином [60]. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния биологически активных добавок селена на функцию щитовидной железы показал, что применение этого микроэлемента пациентами, находящимися на заместительной гормонотерапии левотироксином, либо без неё является безопасным и эффективным в отношении снижения как уровней TPOAb и TSH, так и маркера перекисного окисления липидов – малонового диальдегида, при отсутствии существенных изменений в содержании T4, T3, TgAb, IL-2, IL-10 и объема щитовидной железы [12]. Однако, ряд литературных данных указывает на спорную эффективность применения селена и необходимость учитывать его лекарственные взаимодействия с другими микроэлементами, в частности, йодом.

Опыт внутривенного использования иммуноглобулина G (IntraVenous ImmunoGlobulin G, IVIG), представляющего собой концентрат объединенных, полученных не менее чем от 1000 здоровых доноров иммуноглобулинов (преимущественно класса G) и приготовленный с использованием метода Кона-ОНкли, указывает на улучшение исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием, повышенным содержанием Th-17 и снижением количества T_{reg}, что позиционирует применение IVIG в качестве эффективного средства лечения тиреоидита НТ в определенных группах беременных [61–64]. Механизмы, посредством которых IVIG проявляет противовоспалительные или иммуномодулирующие свойства, объясняются подавлением активности Th-17 и стимуляцией T_{reg} [63–64], а также блокадой рецептора Fc γ на иммунных клетках, нейтрализацией аутоантител путем насыщения неонатального рецептора Fc, ингибирированием продукции аутоантител путем стимуляции рецептора Fc γ IIIB, модуляцией продукции цитокинов и ингибирированием комплемента [65]. В целом, применение IVIG безопасно, поскольку большинство побочных эффектов являются легкими и преходящими [66], а наиболее частыми из них, составляющими более 80 %, являются гриппоподобные симптомы [67].

В свою очередь, применение иммунодепрессантов и стероидов при НТ признается неэффективным и необоснованным [68]. Хотя некоторые исследования показали улучшение показателей течения беременности у пациенток с НТ, принимающих невысокие дозы преднизолона, уровень невынашивания беременности у них остается высоким, достигая 75 % [69].

Продолжает оставаться проблемой сохранение нарушений со стороны репродуктивной системы после восстановления функции щитовидной железы, в связи с чем для наступления беременности может потребоваться хирургическое вмешательство. Сочетанным либо альтернативным методом оперативному лечению, по данным литературы, может служить применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом первым шагом в лечении ВРТ является стимуляция яичников, создающая дополнительную нагрузку на щитовидную железу и приводящая к стойкому гипотиреозу у женщин с НТ [57]. Кроме того, применение ВРТ сопровождается возникновением значительных этических проблем: убийством «лишних» эмбрионов при проведении экстракорпорального оплодотворения, получением мужских половых клеток для последующего оплодотворения, вмешательством в процесс оплодотворения третьей стороны (эмбриолога, гинеколога и других), донорством половых клеток, суррогатным материнством, а также сущностью метода экстракорпорального оплодотворения как разработанного в многочисленных экспериментах на человеческих эмбрионах. Использование экстракорпорального оплодотворения ассоциировано с дополнительными проблемами, относящимися к последствиям метода: влиянием на здоровье женщины, на психофизическое развитие рождающихся через данную процедуру детей и на общество в целом. Данные проблемы относятся как к этической области, так и к юридической и социальной сферам [70].

Заключение. Развитие НТ характеризуется возникновением нарушений со стороны иммунной системы и изменением гормонального баланса, в связи с чем с целью коррекции патологии репродуктивной системы, обусловленной этим состоянием, необходимо принимать во внимание оба механизма. Регулярный скрининг лиц из бесплодных пар на наличие НТ и своевременно начатое лечение способствуют уменьшению активности аутоиммунного процесса и риска невынашивания беременности. В свою очередь, невысокая результативность терапии комбинации исследуемых состояний обуславливает перспективность более детального изучения патогенеза бесплодия при аутоиммунном тиреоидите и разработки соответствующей адекватной корrigирующей терапии.

Литература:

- [1]. Zegers-Hochschild F., Adamson D.G., Dyer S. et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017 // Fertility and Sterility. 2017. Vol. 108, № 3. P. 393–406.

- [2]. *Bucci I., Giuliani C., Di Dalmazi G. et al.* Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome // *Front Endocrinol.* 2022. Vol. 13. P. 768363.
- [3]. *Wang R., Lv Y., Dou T. et al.* Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature // *J Ovarian Res.* 2024. Vol. 17, № 1. P. 125.
- [4]. *Vargas-Uricoechea H.* Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease // *Cells.* 2023. Vol. 12, № 6. P. 918.
- [5]. *Petranović Ovčariček P., Görges R., Giovanella L.* Autoimmune thyroid diseases // *Semin Nucl Med.* 2024. Vol. 54, № 2. P. 219–236.
- [6]. Клинический протокол Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)» (Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21 июня 2021 г. № 85).
- [7]. *Климов В.С., Абатурова Л.О., Любимая Д.Р.* Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы // Молодой ученый. 2017. Т. 14, № 2. С. 22–25.
- [8]. *Василиади Г.К.* Проблемные вопросы аутоиммунного тиреоидита // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 3. С. 137–139.
- [9]. Thyrotoxicosis. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/> (date of access: 04.07.2023).
- [10]. *Caturegli P., De Remigis A., Rose N.* Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria // *Autoimmun Rev.* 2014. Vol. 13, № 4–5. P. 391–397.
- [11]. *Ragusa F., Fallahi P., Elia G. et al.* Hashimotos' thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019. Vol. 33, № 6. P. 101367–101367.
- [12]. *Huwiler V.V., Maisen-Abgottspion S., Stanga Z. et al.* Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // *Thyroid.* 2024. Vol. 34, № 3. P. 295–313.
- [13]. *Klubo-Gwiezdzinska J., Wartofsky L.* Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment// *Pol Arch Intern Med.* 2022. Vol. 132, № 3. P. 16222.
- [14]. *Данилова Л.И., Рожко В.А., Вялкин И.В. и др.* Роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 4. С. 129–137.
- [15]. *Грязнова М.А., Хамнуева Л.Ю.* Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т.19, №7. С.33–39.
- [16]. *Рожко В.А.* Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита// Проблемы здоровья и экологии. 2019. № 2. С. 4–13.
- [17]. *Угли Мамадалиев Ж. Б., Угли Искандаров Ш. К., Угли Пулотов Б. П., Сабирова Д.Ш.* Тиреоидит Хашимото // Science and Education. 2023. № 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tireoidit-hashimoto> (дата обращения: 24.11.2024).
- [18]. Autoimmune thyroiditis and vitamin D. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/> (date of access: 01.11.2024).
- [19]. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. URL: <https://www.frontiersin.org/> (date of access: 01.11.2024).
- [20]. *Михайлова С.В., Зыкова Т.А.* Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин// Сибирский Медицинский Журнал. 2013. Т. 123, № 8. С. 26–31.
- [21]. *Vissenberg R., Manders V.D., Mastenbroek S. et al.* Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction// *Human Reproduction Update.* 2015. Vol. 21, № 3. P. 378–387.
- [22]. *Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А. и др.* Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах// Проблемы Репродукции. 2020. Т. 26, № 1. С. 29–38.
- [23]. *Park S.Y., Park S.E., Jung S.W. et al.* Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects // *Clinical Endocrinology (Oxf).* 2017. Vol. 87, № 1. P. 87–96.
- [24]. *Bogović Crnčić T., Girotto N., Ilić Tomaš M. et al.* Innate Immunity in Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, № 20. P. 15442.
- [25]. *Liu H., Shan Z., Li C. et al.* Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study// *Thyroid.* 2014. Vol. 24. P. 1642–1649.
- [26]. *Taylor P.N., Minassian C., Rehman A. et al.* TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99. P. 3895–3902.

- [27]. Carson S.A., Kallen A.N. Diagnosis and management of infertility: a review // JAMA. 2021. Vol. 326, № 1. P. 65–76.
- [28]. Koysombat K., Abbara A., Dhillon W.S. Current pharmacotherapy and future directions for neuroendocrine causes of female infertility // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2023. Vol. 24, № 1. P. 37–47.
- [29]. Barry P., Finlay I., Bonser S. et al. Fertility problems: assessment and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017. 55 p.
- [30]. Phillips K., Olanrewaju R. A., Omole F. Infertility: Evaluation and Management // Am Fam Physician. 2023. Vol. 107, № 6. P. 623–630.
- [31]. Concepción-Zavaleta M.J., Coronado-Arroyo J.C., Quiroz-Aldave J.E. et al. Endocrine factors associated with infertility in women: an updated review // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2023. Vol. 18, № 5. P. 399–417.
- [32]. Перминова С. Г. Бесплодие у женщин с патологией щитовидной железы: принципы диагностики, тактика ведения. Дисс. д. м. н. Перминова С. Г. ВАК РФ 14.01.01. Москва, 2010. 300 с.
- [33]. Dosio C. Thyroid and fertility: recent advances // Thyroid. 2020. Vol. 30, № 4. P. 479–486.
- [34]. Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A. et al. Thyroid-gut-axis: how does the microbiota influence thyroid function? // Nutrients. 2020. Vol. 12, № 6. P. 1769.
- [35]. Seungdamrong A., Steiner A.Z., Gracia C.R. et al. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women // Fertil Steril. 2017. Vol. 108. P. 843–850.
- [36]. Dhillon-Smith R. K., Tobias A., Smith P.P. et al. The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020. Vol. 105, № 8. P. 2667–2677.
- [37]. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis // J Endocrinol Invest. 2021. Vol. 44, № 5. P. 883–890.
- [38]. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. URL: <https://academic.oup.com/> (date of access: 01.11.2024).
- [39]. Monteleone P., Parrini D., Faviana P. et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis // Am J Reprod Immunol. 2011. Vol. 66, № 2. P. 108–114.
- [40]. Yin L.L., Hang P.N., Kam S.L. et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model // Fertility and Sterility. 2009. Vol. 91, № 5. P. 2004–2009.
- [41]. Kelkar R.L., Meherji P.K., Kadam S.S. et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure // Journal of Reproductive Immunology. 2005. Vol. 66, № 1. P. 53–67.
- [42]. Fan Y., Xu S., Zhang H. et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis // Int J Endocrinol. 2014. Vol. 2014, Iss. 1. P. 904573.
- [43]. Deroux A., Dumestre-Perard C., Dunand-FaureFemale C. et al. Infertility and serum auto-antibodies: a systematic review // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2017. Vol. 51, № 1. P. 78–86.
- [44]. Caccavo D., Pellegrino N.M., Nardelli C. et al. Anti-laminin-1 antibodies in serum and follicular fluid of women with Hashimoto's thyroiditis undergoing in vitro fertilization // Int J Immunopathol Pharmacol. 2016. Vol. 29, № 2. P. 280–287.
- [45]. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-Cell paradigm in pregnancy // American Journal of Reproductive Immunology. 2010. Vol. 63, № 6. P. 601–610.
- [46]. Seshadri S. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2014. Vol. 20, № 3. P. 429–438.
- [47]. Шагарова, С.Г. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 42–45.
- [48]. Zhang S.S., Carrillo A.J., Darling D.S. Expression of multiple thyroid hormone receptor mRNAs in human oocytes, cumulus cells, and granulosa cells // Mol Hum Reprod. 1997. Vol. 3, № 7. P. 555–562.
- [49]. Jiang JY., Miyoshi K., Umez M., Sato E. Superovulation of immature hypothyroid rdw rats by thyroxine therapy and the development of eggs after in vitro fertilization // J Reprod Fertil. 1999. Vol. 116, № 1. P. 19–24.
- [50]. Jiang JY., Umez M., Sato E. Improvement of follicular development rather than gonadotrophin secretion by thyroxine treatment in infertile immature hypothyroid rdw rats // J Reprod Fertil. 2000. Vol. 119, № 2. P. 193–199.

- [51]. *Oki N., Matsuo H., Nakago S. et al.* Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89, № 10. P. 5213–5221.
- [52]. Thyroid and fertility: recent advance. URL: <https://www.liebertpub.com/> (date of access: 01.11.2024).
- [53]. Платонова Н.М. Гипотиреоз – новые аспекты диагностики и лечения // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 30. С. 38–45.
- [54]. Мануйлова Ю.А., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Причины неэффективности заместительной терапии первичного гипотиреоза // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15, № 1. С. 12–18.
- [55]. Перминова С.Г. Гипотиреоз и женское бесплодие: принципы коррекции в программах вспомогательных репродуктивных технологий // *Consilium Medicum.* 2009. Т. 11, № 6. С. 55–62.
- [56]. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность// Проблемы Эндокринологии. 2003. Т. 49, № 2. С. 23–31.
- [57]. Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers // *European Journal of Endocrinology.* 2021. Vol. 184, № 4. P. 123–135.
- [58]. M van Dijk M., Vissenberg R., Fliers E. et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022. Vol. 10, № 5. P. 297–372.
- [59]. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019. Т. 15, № 2. С. 44–54.
- [60]. Дудинская Е.Н. Селен и нарушения функции щитовидной железы: от патофизиологии к терапевтическим возможностям // Клинический разбор в общей медицине. 2024. Т. 5, № 9. С. 91–98.
- [61]. Intravenous Immunoglobulin G Improves Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses with Cellular Immune Abnormalities. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/> (date of access: 01.11.2024).
- [62]. Lee S. K., Kim J. Y., Hur S. E. et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3⁺ regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss // *Hum Reprod.* 2011. Vol. 26, № 11. P. 2964–2971.
- [63]. Kim D. J., Lee S. K., Kim J. Y. et al. Intravenous immunoglobulin G modulates peripheral blood Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells in pregnant women with recurrent pregnancy loss // *Am J Reprod Immunol.* 2014. Vol. 71, № 5. P. 441–450.
- [64]. Park J. S., Song A. Y., Bae J. Y. et al. IL-17 producing T to Foxp3+CD4+ regulatory T cell ratio as a diagnostic and prognostic marker in women with recurrent pregnancy loss and its implications for intravenous immunoglobulin therapy // *Am J Reprod Immunol.* 2024. Vol. 92, № 5. P. 70020.
- [65]. Sorodoc V., Constantin M., Asaftei A. et al. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of Hashimoto's encephalopathy: case based review // *Front. Neurol.* 2023. Vol. 14. P. 243787.
- [66]. Guo Y., Tian X., Wang X. et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 9.
- [67]. Bichuetti-Silva D.C., Furlan F.P., Nobre F.A. et al. Immediate infusion-related adverse reactions to intravenous immunoglobulin in a prospective cohort of 1765 infusions // *Int Immunopharmacol.* 2014. Vol. 23. P. 442–446.
- [68]. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Проблемы Эндокринологии. 2003. Т. 49, № 6. С. 50–50.
- [69]. In women with thyroid autoimmunity, does low-dose prednisolone administration, compared with no adjuvant therapy, improve in vitro fertilization clinical results?. URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com> (date of access: 01.11.2024).
- [70]. Московская митрополия Русской Православной Церкви [сайт]. URL: <https://mosmit.ru/library/vedomosti/77/1716/> (дата доступа: 19.02.2025).

N. A. KAMENUK, E. V. HUSAKOUSKAYA, H. U. LIALEVICH

MECHANISMS OF INFERTILITY DEVELOPMENT IN HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND APPROACHES TO ITS CORRECTION: A LITERATURE REVIEW

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Republic of Belarus

Summary

One of the risk factors for infertility is thyroid dysfunction due to autoimmune thyroiditis as the most common cause of hypothyroidism, accounting for 20–30 % of cases in the population. Dysfunction of the immune system that occurs with Hashimoto's thyroiditis is actively studied as a mechanism for the development of infertility, while numerous researchers argue about the primacy of hormonal imbalance. A detailed study of the pathogenesis of infertility in autoimmune thyroiditis contributes to the development of effective methods for treating the pathology, determining the relevance of research in this area. The aim of the study was to collect and analyze modern scientific literature data on the mechanisms of infertility development in Hashimoto's thyroiditis and methods for correcting the resulting dysfunction of the reproductive system. According to the results of analytical review of the literature, the development of autoimmune thyroiditis is characterized by the occurrence of combined immune and hormonal disorders that have a negative impact on the state of reproductive system, with subsequent development of infertility. Regular screening of infertile couples for Hashimoto's thyroiditis and timely treatment help reduce the activity of autoimmune process and risk of miscarriage. However, the inadequacy of therapy for the combination of conditions under study makes it promising to further study the mechanisms of infertility development in conditions of autoimmune thyroiditis and develop effective therapeutic approaches.

Keywords: infertility, Hashimoto's thyroiditis, autoimmunity.