

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 618.177-089.888.11:577.175.324

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-305-315>

Поступила в редакцию 16.09.2024

Received 16.09.2024

С. В. Жуковская, Л. Ф. Можейко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ ПРИ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН С ЭУТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ

Аннотация. Вопрос о влиянии тиреотропного гормона (ТТГ) на вероятность наступления беременности в современной научной литературе является дискуссионным, поскольку опубликованные на протяжении последних нескольких лет результаты исследований подвергают сомнению общепринятое мнение о том, что при планировании беременности уровень ТТГ должен быть снижен до целевых значений, не превышающих 2,5 мМЕ/л.

Цель исследования – изучить влияние повышения у женщин концентрации ТТГ в пределах 2,5–4,0 мМЕ/л на исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), проанализировав параметры контролируемой овариальной стимуляции (КОС) и эмбриологические показатели ее эффективности, а также на частоту наступления беременности и репродуктивных потерь.

Работа проведена на базе учреждения здравоохранения МЧУП «Центр репродуктивной медицины». В исследование было включено 195 супружеских пар, которым проводили ЭКО в связи с бесплодием. Сформированы две группы: 1-ю группу составили 94 женщины, у которых уровень ТТГ составлял 2,5–4,0 мМЕ/л, 2-ю группу – 101 женщина, у которой данный показатель до начала овариальной стимуляции не превышал 2,5 мМЕ/л. Показано, что у женщин с концентрацией ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л при условии эутиреоидного статуса эмбриологические параметры эффективности КОС (качество роста фолликулов, созревания яйцеклеток, процент фертилизации и образования blastocyst) в обеих группах были сравнимы. Установлено, что эффективность программ ЭКО не зависит от прекоцепционного уровня ТТГ, если данный показатель находится в диапазоне 2,5–4,0 мМЕ/л: отмечена сопоставимая частота наступления беременности (60,64 и 51,49 %; $p = 0,254$), частота самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре (15,79 и 9,62 %; $p = 0,500$), частота поздних самопроизвольных выкидышей в сроке гестации 12–22 недели (3,51 и 11,54 %; $p = 0,709$).

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, тиреотропный гормон

Для цитирования: Жуковская, С. В. Эффективность экстракорпорального оплодотворения при бесплодии у женщин с эутиреоидным статусом / С. В. Жуковская, Л. Ф. Можейко // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 305–315. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-305-315>

Svetlana V. Zhukovskaya, Lyudmila F. Mozhejko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

EFFECTIVENESS OF *IN VITRO* FERTILIZATION FOR INFERTILITY IN WOMEN WITH EUTHYROID STATUS

Abstract. The influence of thyroid hormone (TSH) on the probability of pregnancy is a controversial issue in modern scientific literature, since impressive scientific data has been published lately questioning previously undoubted fact that preconception levels of TSH must be decreased to target values not exceeding 2.5 mIU/l.

The aim of the research was to investigate the influence of elevation of TSH in the range of 2.5–4.0 mIU/l in women on the outcomes of in-vitro fertilization (IVF) procedures by analyzing the parameters of controlled ovarian stimulation (COS) and embryological indicators of its efficacy, as well as the percentage of pregnancy and reproductive losses.

The work was based in “Centre for Reproductive Medicine”. The study included 195 married couples that underwent IVF due to infertility. Two groups were formed: Group 1 consisted of 94 women with pre-IVF TSH ranging between 2.5–4.2 mIU/l, while Group 2 included 101 women with the initial level of TSH before the beginning of ovarian stimulation less than 2.5 mIU/l.

It was established that in women with TSH ranging between 2.5–4.2 mIU/l with normal levels of free thyroxine, embryological parameters of COS efficiency showed comparable results of follicle growth, oocyte maturation, percentage of blastocyst formation in both groups. The efficiency of *in vitro* fertilization was found to be independent of the preconception TSH level if this index was in the range of 2.5–4.2 mIU/l: comparable incidence of pregnancy (60.64 and 51.49 %; $p = 0.254$), incidence of spontaneous abortion in the 1st trimester (15.79 and 9.62 %; $p = 0.500$), incidence of late spontaneous miscarriage at gestational age 12–22 weeks (3.51 and 11.54 %; $p = 0.709$ were observed).

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization, thyroid stimulating hormone

For citation: Zhukovskaya S. V., Mozhejko L. F. Effectiveness of *in vitro* fertilization for infertility in women with euthyroid status. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 4, pp. 304–315 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-4-304-315>

Введение. Тиреотропный гормон (ТТГ) рассматривается как один из важнейших гормонов, ассоциированных с возникновением репродуктивных нарушений, таких как овуляторная дисфункция, бесплодие, репродуктивные потери и гестационные осложнения [1]. Установлено влияние ТТГ на процессы фолликулогенеза, метаболизм эстрогенов и андрогенов, а также на параметры менструального цикла и рецептивность эндометрия [2–4]. Общепринятым считается определенный «целевой уровень» ТТГ (не более 2,5 мМЕ/л), к которому рекомендовано стремиться в рамках прегравидарной подготовки с целью снижения риска неблагоприятных исходов и повышения вероятности наступления беременности, в том числе с использованием программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5]. Однако в современной научной литературе приводятся данные о том, что достижение концентрации ТТГ <2,5 мМЕ/л в ходе прегравидарной подготовки не является необходимым. Так, в статье Y. Zhong с соавт. (2023) заявлено, что прекоцепционный уровень ТТГ $\geq 2,5$ мМЕ/л не продемонстрировал достоверной корреляции с таким показателем, как “time-to-pregnancy”, т. е. «время до наступления беременности», в здоровой популяции. В ходе исследования, включавшего 1401 супружескую пару, в которых были женщины с уровнем ТТГ до зачатия в пределах 0,50–5,59 мМЕ/л, установлено, что 1 082 (77,2 %) женщины забеременели в течение 12 мес. При проведении сравнительного анализа выявлено, что доля женщин, забеременевших с «высоким нормальным» уровнем ТТГ (2,50–5,59 мМЕ/л), была сопоставима с таковой в группе женщин с рутинно рекомендуемым уровнем ТТГ (0,50–2,49 мМЕ/л) (79,0 % против 78,1 %), при этом статистически значимых различий не наблюдалось [6].

Учитывая стабильный рост распространенности бесплодия и широкое применение ВРТ в мировом масштабе, актуальным является вопрос о роли ТТГ в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и о необходимости медикаментозной коррекции данного показателя, находящегося в пределах 2,5–4,0 мМЕ/л у женщин с показателями концентрации свободного тироксина (свТ4) в пределах референсных норм. Одной из первых научных публикаций, посвященных этой проблеме, была работа K. Michalakis с соавт. (2011), в результате которой было установлено, что в исследуемой группе, включавшей 1 231 женщину, обратившуюся для проведения программы ЭКО, распространенность умеренно повышенного уровня ТТГ (2,5–4,0 мМЕ/л) составила 23 %, при этом повышенный уровень ТТГ до зачатия был ассоциирован со снижением овариального резерва, но не с неблагоприятными исходами ВРТ или беременности [7].

В более современной статье V. D. Assunção с соавт. (2022) опубликованы схожие результаты: установлено, что колебания уровня ТТГ в пределах нормы не связаны с частотой наступления беременности и родов у женщин без аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, прошедших процедуру ЭКО. В ретроспективном когортном исследовании приняли участие 256 женщин, прошедших процедуру ЭКО, при этом были сформированы две группы: женщины, у которых ТТГ находился в пределах 0,5–2,49 мМЕ/л, и женщины, у которых данный показатель составлял 2,5–4,5 мМЕ/л. Выявлено, что возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень свТ4, гормональный профиль и результаты ЭКО не имели статистически достоверных различий между группами, как и гестационные исходы [8]. Авторами проведен также крупный систематический обзор с мета-анализом, который включал 17 исследований с 2006 по 2022 г. – суммарно 13 247 женщин, прошедших процедуру ЭКО. При сравнении частоты клинических беременностей между группами по уровню ТТГ не выявлено существенной разницы (ОР – 0,93; 95 % ДИ – 0,80–1,08), количество родов также не имело существенных различий между группами [8].

В 2021 г. было опубликовано руководство Европейской ассоциации щитовидной железы (European Thyroid Association), определяющее особенности проведения ВРТ: не рекомендовано проведение гормональной терапии, направленной на снижение ТТГ у женщин с ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л и нормальными показателями свТ4 даже при сочетании с повышенной концентрацией антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). Решение о проведении гормональной терапии должно приниматься

с учетом дополнительных факторов, таких как снижение овариального резерва, привычное невынашивание, возраст более 35 лет и др. [9].

Таким образом, очевидна актуальность и целесообразность проведения собственных исследований с целью более детального и глубокого изучения взаимосвязи преконцепционного уровня ТТГ у женщин в программах ЭКО с целью оптимизации тактики преодоления бесплодия.

Цель исследования – изучить влияние субклинического повышения концентрации ТТГ (2,5–4,0 мМЕ/л) у женщин на исходы программ экстракорпорального оплодотворения, проанализировать параметры контролируемой овариальной стимуляции и эмбриологические показатели ее эффективности, а также частоту наступления беременности и репродуктивных потерь.

Задачи исследования:

оценить особенности менструальной функции у женщин в исследуемых группах, сравнивая возраст менархе, длительность менструации, длительность менструального цикла, а также нарушения менструальной функции;

изучить параметры контролируемой овариальной стимуляции и эмбриологические показатели ее эффективности;

проанализировать влияние субклинического повышения концентрации ТТГ (2,5–4,0 мМЕ/л) у женщин на исходы программ ЭКО.

Объекты и методы исследования. Проведено клиничко-лабораторное обследование 195 женщин с бесплодием и эутиреоидным статусом в возрасте 18–49 лет, обратившихся в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Республика Беларусь) по поводу бесплодия, с целью проведения программ ЭКО.

Определение медицинских показаний, выявление медицинских противопоказаний к применению ВРТ, медицинский осмотр пациентов проводили в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2019 г. № 124 «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» [10].

Критерии включения в исследование: возраст 18–49 лет, бесплодие и отсутствие эффекта от проводимого лечения в течение 1 года и более, письменное информированное согласие на участие в исследовании, эутиреоидный статус, т. е. концентрация свТ4 в пределах референсных норм.

Критерии исключения из исследования: наличие противопоказаний к проведению ВРТ в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.12.2019 г. № 124 «О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» [10]; тяжелые формы мужского бесплодия (азооспермия, криптозооспермия, выраженная патоспермия); аномалии кариотипа (транслокации, делеции, инверсии и др.); маточная форма бесплодия (врожденные аномалии развития, патология эндометрия, наличие миоматозных узлов субмукозной и интрамурально-субмукозной локализации любого размера, наличие миоматозных узлов любой иной локализации более 4 см в диаметре); эндометриоз (стадия III–IV); иммунологический фактор бесплодия (антифосфолипидный синдром, наличие антител к аннексину-V, антиспермальных и антиовариальных антител в сыворотке крови); идиопатическое бесплодие.

Обследование женщин включало в себя следующее: на 2–5-й дни менструального цикла проводили забор венозной крови для определения содержания фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ТТГ, пролактина (ПРЛ). До начала контролируемой овариальной стимуляции у всех обследуемых женщин в сыворотке крови определяли уровни антимюллерова гормона (АМГ), АТ-ТПО, свободной фракции тироксина. Определение гормонов в сыворотке крови проводили в клиничко-диагностической лаборатории МЧУП «Центр репродуктивной медицины», имеющей сертификат системы менеджмента качества ISO-9001. Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе Thermo Fisher Scientific, используя иммуноферментные тест-системы (ELISA) производства компании DRG Diagnostics (Германия).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполняли на аппарате Aloka Pro-sound Alpha 6 (Япония) с использованием трансвагинального датчика с частотой 7 МГц.

Сформировано две группы в зависимости от концентрации ТТГ в сыворотке крови: в 1-ю группу вошли 94 женщины, у которых данный показатель составил 2,5–4,2 мМЕ/л, во 2-ю группу – 101 женщина с исходным уровнем ТТГ до начала овариальной стимуляции не более 2,5 мМЕ/л.

Контролируемая овариальная стимуляция проводилась по следующей схеме: с 3-го дня менструального цикла ежедневно вводили фоллитропин альфа в индивидуально подбираемой дозировке, а при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно назначали антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (цетрореликс 0,25 мг/сут) до дня введения триггера финального дозревания ооцитов (ФДО), в качестве которого был использован хориогонадотропин альфа 6 500 МЕ. Триггер ФДО в обеих группах назначали при достижении фолликулами диаметра более 17 мм. Получение ооцитов из фолликулярной жидкости осуществлялось путем трансвагинальной пункции фолликулов под контролем УЗИ с применением внутривенной анестезии через 34–36 ч после введения триггера ФДО. Далее *in vitro* проводили оплодотворение и культивацию эмбрионов до стадии бластоцисты. На эмбриологическом этапе зрелые ооциты маркировали и помещали в специальную среду для культивирования, оценивали их качество и степень зрелости. Преинкубацию, оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов осуществляли в средах для культивирования фирмы ORIGIO (Дания). Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки проводили на 5-е сутки культивирования с помощью внутриматочного катетера Wallace. Оставшиеся бластоцисты высокого качества криоконсервировали методом витрификации с целью их использования в последующих программах ВРТ. На 5-е сутки после оплодотворения осуществляли ПЭ в полость матки под контролем УЗИ. Для посттрансферной гестагенной поддержки использовали микронизированный прогестерон (сустен 600 мг/сут, вагинально). Беременность диагностировали на 12–14-е сутки после ПЭ путем определения содержания β -субъединицы хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови, а также на 21-е сутки после ПЭ по данным трансвагинального УЗИ органов малого таза.

Для статистической обработки полученных данных использовали персональную ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Office Excel 2013, лицензионная версия DataTab Software, лицензионный пакет программы MedCalc.

Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (проверку на соответствие закону распределения проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка с поправкой Лилиефорса). Поскольку при использовании критерия нормальности Шапиро–Уилка $p < 0,05$ (принятая критическая величина), распределение всех переменных считали отличным от нормального. Количественные данные были сгруппированы в таблицы и представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Для сравнения количественных данных в двух исследуемых группах использовали тест Манна–Уитни с поправкой значений Бонферрони; критерий Манна–Уитни считали значимым при $p < 0,05$. При анализе двух качественных дихотомических признаков и оценке статистической значимости использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса, при количестве исследований менее 5 – поправку Фишера (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В первую очередь проводили сравнительную оценку таких показателей, как возраст, рост и масса тела с последующим расчетом ИМТ (табл. 1).

Таблица 1. Возраст и ИМТ у пациентов исследуемых групп, Me [LQ; UQ]

Table 1. Age and BMI in the patients of studied groups, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			<i>p</i>	<i>U</i>
Возраст, лет	32 [30; 34]	32 [29; 34]	0,182	4220,50
ИМТ, кг/м ²	21,6 [20,4; 24,7]	21,8 [20,5; 25,2]	0,918	4706,00

Как видно из табл. 1, статистически значимые межгрупповые различия по оцениваемым показателям отсутствовали. Так, медиана возраста в 1-й группе составила 32 [30; 34] года, в то время как во 2-й группе – 32 [29; 34] года ($p = 0,182$), при этом среди пациентов 1-й группы 20,2 % женщин относились к позднему репродуктивному периоду, т. е. их возраст составлял 35 лет и более, а во 2-й группе доля женщин позднего репродуктивного периода составила 7,9 % ($\chi^2 = 6,167$; $p = 0,014$). В 1-й группе у 21 (22,3 %) женщины отмечалась избыточная масса тела с ИМТ

25,0–29,9 кг/м², в то время как среди пациентов 2-й группы избыток массы тела присутствовал у 26 (25,7 %) женщин ($\chi^2 = 0,308$; $p = 0,579$). Отдельно следует отметить, что пациенты с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) и с ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м²) вступали в протокол ЭКО после консультации эндокринолога, нормализации данного показателя и достижения целевого интервала ИМТ (18,5–29,9 кг/м²).

В ходе исследования оценивали менструальную функцию у пациентов обеих групп, для чего были проанализированы следующие показатели: возраст менархе, длительность менструации, длительность менструального цикла, а также нарушения менструальной функции (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика менструальной функции у пациентов исследуемых групп, Me [LQ; UQ]

Table 2. Menstrual cycle characteristics in the patients of studied groups, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			p	U
Возраст менархе, лет	11 [11; 12]	12 [11; 13]	0,123	4138,00
Длительность менструации, дни	4 [3; 5]	4 [3; 6]	0,179	4217,00
Длительность менструального цикла, дни	29 [27; 30]	29 [27; 30]	0,566	4520,50

Таким образом, медиана возраста менархе у женщин 1-й группы составила 11 лет, во 2-й группе – 12 лет; медианы длительности менструального цикла и длительности менструации в 1-й группе составили 29 и 4 дня, во 2-й группе – 29 и 4 дня соответственно; статистически значимых различий по исследуемым параметрам в обеих группах не выявлено. Случаев преждевременного либо запоздалого полового развития в исследуемых группах не отмечалось. При более детальном анализе характера менструального цикла установлено, что нарушения его длительности при нормальной длительности 24–38 дней наблюдались у 12 (12,8 %) женщин 1-й группы и у 9 (8,9 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 0,753$; $p = 0,386$). Аномальные маточные кровотечения в анамнезе отмечались у 8 (8,6 %) и 11 (10,9 %) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 0,261$; $p = 0,610$). Клинически значимая дисменорея в анамнезе, которая вызывала необходимость обследования и лечения, выявлена у 21 (22,3 %) женщины 1-й исследуемой группы и у 28 (27,7 %) пациентов 2-й группы ($\chi^2 = 0,750$; $p = 0,387$).

Далее был проведен детальный анализ структуры бесплодия: оценивали частоту встречаемости первичного и вторичного бесплодия у пациентов обеих групп, определяли причины бесплодия на основании результатов клинко-лабораторного обследования супружеских пар. Так, первичное бесплодие у женщин 1-й и 2-й групп отмечалось у 56 (59,6 %) и 62 (61,4 %) пациентов соответственно ($\chi^2 = 0,067$; $p = 0,796$).

Согласно критериям исключения, в исследование не были включены пациенты с маточной формой бесплодия, с иммунологическим и идиопатическим бесплодием, а также супружеские пары с тяжелыми формами мужского бесплодия (азооспермия, выраженная патозооспермия, криптозооспермия), которые требовали бы дополнительных манипуляций, таких как тестикулярная биопсия и интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов. В то же время олигоастенотератозооспермия I–II степени не являлась критерием исключения из исследования. Нами не выявлено статистически значимых различий по причинам бесплодия между пациентами исследуемых групп (табл. 3).

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что ведущая роль среди причин бесплодия в обеих исследуемых группах принадлежит трубно-перитонеальному фактору: 33 (35,1 %) и 33 (32,7 %) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($\chi^2 = 0,129$; $p = 0,720$). Следующим фактором, вносящим существенный вклад в структуру бесплодия, являлся мужской фактор, т. е. олигоастенотератозооспермия I–II степени, которая была диагностирована у мужчин в 28 (29,8 %) и 30 (29,8 %) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно ($\chi^2 = 0,021$; $p = 0,990$). Эндокринный фактор бесплодия, представленный хронической ановуляцией, наблюдался у 10 (10,6 %) женщин в 1-й исследуемой группе и у 10 (9,9 %) пациентов во 2-й группе. Следует отметить, что у всех пациентов с хронической ановуляцией ранее предпринимались попытки стимуляции овуляции такими препаратами, как кломифена цитрат и/или летрозол, однако в связи с отсутствием эффекта от данной терапии было принято решение о проведении процедуры ЭКО.

Таблица 3. Причины бесплодия у пациентов исследуемых групп

Table 3. Infertility causes in the patients of studied groups

Фактор бесплодия	Группа 1 (n = 94)		Группа 2 (n = 101)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	$\chi^2_{1,2}$	$p_{1,2}$
Трубно-перитонеальный	33	35,1	33	32,7	0,129	0,720
Мужской	28	29,8	30	29,8	0,021	0,990
Эндокринный	10	10,6	10	9,9	0,029	0,866
Сочетанный (эндокринный + трубно-перитонеальный)	7	7,4	9	8,9	0,139	0,710
Комбинированный (мужской + женский)	16	17,1	19	18,7	0,106	0,745

При подготовке женщин к программам ЭКО до начала проведения контролируемой овариальной стимуляции нами исследовались уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также ПРЛ в сыворотке крови (табл. 4). Согласно полученным результатам, у пациентов обеих групп не обнаружено отклонений от нормативных значений основных гипофизарных гормонов, влияющих на менструальный цикл (ФСГ, ЛГ, ПРЛ).

Таблица 4. Уровни ФСГ, ЛГ и ПРЛ до начала контролируемой овариальной стимуляции, Me [LQ; UQ]

Table 4. FSH, LH and prolactin levels before initiation of controlled ovarian stimulation, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			p	U
ФСГ, мМЕ/мл	5,19 [3,83; 5,88]	5,12 [3,90; 5,86]	0,994	4743,50
ЛГ, мМЕ/мл	6,70 [4,75; 7,64]	5,6 [3,80; 8,42]	0,686	4587,00
ПРЛ, мМЕ/л	251,19 [191,09; 345,55]	287,92 [245,04; 426,50]	0,002	3526,00

Из приведенных в табл. 4 данных следует, что медиана содержания ФСГ в периферической крови у пациентов 1-й группы составила 5,19 мМЕ/мл, у женщин 2-й группы – 5,12 мМЕ/мл; статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,994$). Концентрация ЛГ в сыворотке составила 6,7 мМЕ/мл у пациентов 1-й группы и 5,6 мМЕ/мл у пациентов 2-й группы, при этом достоверных различий также не выявлено ($p = 0,686$). Важным при анализе полученных результатов являлся тот факт, что уровень ПРЛ находился в пределах нормы у пациентов обеих исследуемых групп, что не требовало предварительной коррекции: медиана концентрации составила 251,19 и 287,92 мМЕ/л у женщин 1-й и 2-й групп соответственно, однако при этом выявлены статистически значимые межгрупповые различия согласно результатам теста Манна–Уитни ($p = 0,002$).

С целью оценки влияния тиреоидного статуса пациентов на эффективность и безопасность программ ЭКО нами проводилась сравнительная оценка концентрации ТТГ передней доли гипофиза, свТ4 и АТ-ТПО в сыворотке крови с целью изучения потенциального влияния так называемого «субклинического повышения ТТГ» на результативность процедуры ЭКО (табл. 5).

Учитывая тот факт, что изначально формирование групп проводилось на основании концентрации ТТГ в сыворотке крови, группы достоверно различались по данному показателю. Так, медиана ТТГ у женщин 1-й группы составила 3,45 мМЕ/л, в то время как у пациентов 2-й группы – 1,37 мМЕ/л ($p < 0,001$). Следует отметить, что в данное исследование (в соответствии с критериями включения) вошли женщины исключительно на фоне эутиреоидного состояния – медиана содержания свТ4 находилась в пределах допустимых значений в обеих группах и составляла 14,7 и 14,64 пмоль/л соответственно ($p = 0,56$). Медиана концентрации АТ-ТПО также находилась в пределах референсных значений в обеих группах и составляла 16,91 и 18,4 МЕ/мл в 1-й и 2-й группах соответственно, однако у некоторых пациентов в каждой группе значения АТ-ТПО превышали референсную норму (более 35 МЕ/мл): в 26 (27,7 %) и 24 (23,8 %) случаях в 1-й и 2-й группах соответственно ($\chi^2 = 0,388$; $p = 0,534$).

Таблица 5. Тиреодный статус обследуемых пациентов до начала КОС в программах ВРТ, Ме [LQ; UQ]

Table 5. Thyroid function in the studied groups before COS in IVF procedures, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			p	U
ТТГ, мМЕ/л	3,45 [3,2; 3,69]	1,37 [0,98; 1,83]	<0,001	
свТ4, пмоль/л	14,7 [13,42; 13,58]	14,64 [13,58; 16,43]	0,56	4517,00
АТ-ТПО, МЕ/мл	16,91 [5,44; 44,8]	18,4 [12,87; 31,21]	0,671	4579,00

Кроме того, тщательно изучали анамнез и оценивали состояние щитовидной железы у всех женщин исследуемых групп. В результате анализа полученных данных не было отмечено статистически значимых различий по структуре и частоте встречаемости заболеваний щитовидной железы (табл. 6).

Таблица 6. Патология щитовидной железы у пациентов исследуемых групп

Table 6. Thyroid pathology in the patients of studied groups

Фактор бесплодия	Группа 1 (n = 94)		Группа 2 (n = 101)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	$\chi^2_{1,2}$	$P_{1,2}$
Патология щитовидной железы	18	19,1	21	20,8	0,082	0,775
В том числе:						
аутоиммунный тиреоидит	2	2,1	3	3,2	0,07	0,795
гипотиреоз в анамнезе	6	6,4	7	6,9	0,52	0,473
узловая патология щитовидной железы	10	10,6	11	10,9	0,003	0,955

Анализ данных, приведенных в табл. 6, показал, что 18 (19,1 %) женщин 1-й группы и 21 (20,8 %) женщины 2-й группы имели какую-либо патологию щитовидной железы. Так, наиболее часто была диагностирована узловатая патология щитовидной железы (10,6 и 10,9 % пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно).

В процессе подготовки к проведению ЭКО все пациенты с выявленными нарушениями эндокринного статуса были проконсультированы эндокринологом, и при необходимости им назначалось лечение, направленное на коррекцию выявленных эндокринных нарушений. Программы ЭКО проводились после коррекции эндокринных нарушений и получения заключения эндокринолога об отсутствии противопоказаний к процедуре ЭКО.

С целью изучения овариального резерва женщин, включенных в программы ЭКО, нами проводилось исследование концентрации АМГ в сыворотке крови всех пациентов в процессе обследования и подготовки к началу контролируемой овариальной стимуляции: медиана данного показателя в 1-й группе составила 3,42 [3,06; 4,35] нг/мл, во 2-й группе – 3,4 [3,1; 4,05] нг/мл, при этом статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ($U = 4688,5$; $p = 0,883$). Кроме того, в 1-й группе низкий показатель АМГ (менее 1,0 нг/мл) отмечен у 4 (4,2 %) женщин, во 2-й группе – всего у 1 (0,99 %) пациента ($\chi^2 = 2,078$; $p = 0,15$).

С целью сонографической оценки овариального резерва у пациентов исследуемых групп нами проводился подсчет общего количества антральных фолликулов в двух яичниках до начала проведения контролируемой овариальной стимуляции: у пациентов 1-й группы данный показатель составил 11 [10; 12] фолликулов, у женщин 2-й группы – 10 [10; 12] фолликулов ($U = 4633,5$; $p = 0,774$), что свидетельствует об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий.

Сопоставимые показатели овариального резерва в двух сравниваемых группах – концентрация АМГ и количество антральных фолликулов – дают основание для дальнейшей оценки и сравнительного анализа эффективности программы ЭКО у женщин данных групп, так как не являются системными конфаундерами, способными оказать независимое влияние на результаты ВРТ и, как следствие, на достоверность полученных результатов.

С целью изучения особенностей проведения программы ЭКО проведен сравнительный анализ основных параметров контролируемой овариальной стимуляции у женщин исследуемых групп, таких как длительность стимуляции гонадотропными лекарственными средствами и суммарная доза ФСГ (табл. 7).

Таблица 7. Параметры контролируемой овариальной стимуляции у пациентов исследуемых групп, Ме [LQ; UQ]

Table 7. Parameters of controlled ovarian stimulation in the patients of studied groups, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			p	U
Суммарная доза ФСГ, МЕ	1575 [1125; 1800]	1350 [1125; 1800]	0,616	4549,00
Длительность стимуляции, сут	9 [8,25; 10]	9 [9; 10]	0,747	4619,50

Как видно из табл. 7, статистически значимые межгрупповые различия по оцениваемым показателям отсутствовали. Так, медиана суммарной дозы ФСГ составила 1575,0 МЕ в 1-й группе и 1350,0 МЕ во 2-й; длительность овариальной стимуляции в 1-й и 2-й группах – в среднем 9 сут.

Затем были изучены эмбриологические параметры, позволяющие оценить эффективность проведенной КОС у женщин, включенных в исследование (табл. 8).

Таблица 8. Эмбриологические показатели эффективности контролируемой овариальной стимуляции у пациентов исследуемых групп, Ме [LQ; UQ]

Table 8. Embryologic parameters of the controlled ovarian stimulation efficiency in the patients of studied groups, Me [LQ; UQ]

Показатель	Группа 1 (n = 94)	Группа 2 (n = 101)	Статистическая значимость различий	
			p	U
Количество фолликулов в день трансвагинальной пункции	11,00 [10,00; 12,00]	11,00 [10,00; 12,00]	0,710	4600,00
Количество полученных ооцитов	11,00 [10,00; 12,00]	10,00 [10,00; 11,00]	0,290	4329,50
Количество blastocyst	5,00 [3,00; 6,00]	4,00 [4,00; 5,00]	0,505	4483,50

Согласно данным, представленным в табл. 8, медианы изучаемых показателей в 1-й группе были следующими: число фолликулов в день трансвагинальной пункции составило 11; получено 11 пригодных к оплодотворению ооцитов, успешная фертилизация и развитие до стадии blastocyst отмечены в 45,45 % случаев. Во 2-й группе медианы таковы: количество фолликулов – 11; 10 пригодных для оплодотворения ооцитов использованы для фертилизации *in vitro*, в результате чего 42,86 % ооцитов были успешно оплодотворены и впоследствии развились до стадии blastocyst. Все показатели не имели статистически достоверных межгрупповых различий ($p > 0,05$), на основании чего можно сделать заключение об отсутствии влияния уровня ТТГ на результативность схем овариальной стимуляции с точки зрения эмбриологической эффективности. Так, количество полученных в обеих группах blastocyst было сопоставимо и составляло 45,45 и 42,86 % соответственно ($U = 4664,50$; $p = 0,835$).

Наконец, с целью оценки эффективности и безопасности программ ВРТ у пациентов с различным уровнем ТТГ проведен сравнительный анализ исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин исследуемых групп (табл. 9).

Данные, представленные в табл. 9, свидетельствуют об отсутствии статистически значимых межгрупповых различий по основным параметрам оценки результатов ЭКО. С целью исключения системных конфаундеров в проведенном исследовании в качестве положительного результата программ ЭКО нами расценивалось понятие клинической беременности при ультразвуковом выявлении плодного яйца в полости матки либо вне ее на 21-й день после ПЭ. Для оценки эффективности ЭКО нами проанализирована частота наступления беременности в расчете на трансвагинальную пункцию фолликулярной жидкости, т. е. на количество проведенных процедур ЭКО. Отмечены высокие показатели эффективности программ ЭКО в обеих группах. Так, показатели частоты наступления беременности были сопоставимы и составляли 57 (60,64 %) случаев в 1-й группе и 52 (51,49 %) во 2-й группе ($\chi^2 = 1,304$; $p = 0,254$).

Таблица 9. Исходы экстракорпорального оплодотворения у пациентов исследуемых групп

Table 9. *In vitro* fertilization results in the patients of studied groups

Показатель	Группа 1 (n = 94)		Группа 2 (n = 101)		Статистическая значимость различий	
	Всего	%	Всего	%	$\chi^2_{1,2}$	$p_{1,2}$
Частота наступления беременности	57	60,64	52	51,49	1,304	0,254
Эктопические беременности	0	–	1	0,99	–	–
Синдром гиперстимуляции яичников	18	19,15	14	13,86	0,644	0,423
Отмена переноса эмбрионов	5	5,32	10	9,90	0,867	0,352
Самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель	9	15,79	5	9,62	0,457	0,500
Прерывание беременности в сроке 12–22 недели гестации	2	3,51	6	11,54	0,14	0,709
Срочные роды	38	66,67	34	65,38	0,004	0,952
Преждевременные роды	8	14,04	6	15,54	0,011	0,919

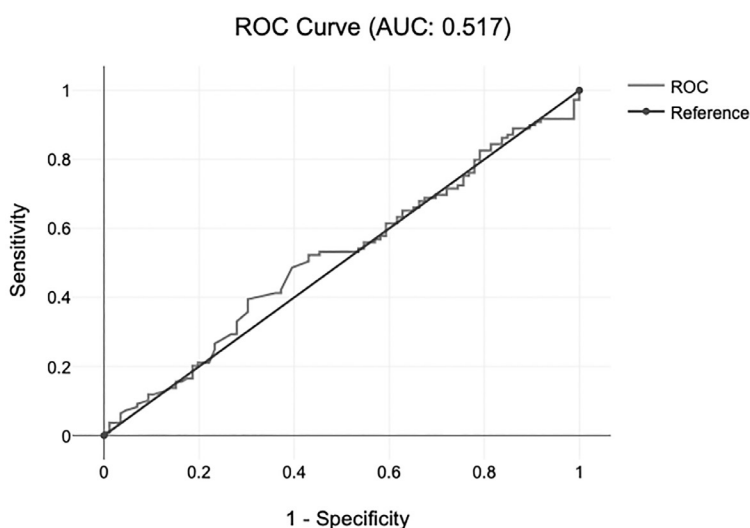
С целью дополнительной оценки информативности концентрации ТТГ в качестве возможного предиктора вероятности наступления беременности проведен ROC-анализ с построением характеристической кривой (рисунок).

Очевидно, что представленная ROC-кривая обладает низким дискриминационным потенциалом ($AUC < 0,7$). В связи с этим уровень ТТГ не является статистически достоверным предиктором наступления беременности и не имеет прогностической значимости в данном исследовании.

Эктопическая беременность отмечена лишь у 1 (0,99 %) женщины во 2-й группе, в то время как в 1-й группе все беременности были локализованы в полости матки.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) наблюдался у 18 (19,15 %) и 14 (13,86 %) пациентов 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно ($\chi^2 = 0,644$; $p = 0,423$), при этом отмена ПЭ в связи с ранней формой манифестации СГЯ проводилась у 5 (5,32 %) женщин 1-й группы и у 10 (9,90 %) пациентов 2-й группы, что также не имело статистически достоверных межгрупповых различий ($\chi^2 = 0,867$; $p = 0,352$).

Отдельно следует отметить преобладание одноплодных беременностей. Так, в 1-й группе из 57 наступивших беременностей 49 (85,96 %) одноплодные, 7 (12,28 %) двойни и 1 (1,75 %) тройня. Во 2-й группе из 52 беременностей 41 (78,85 %) одноплодная, 10 (19,23 %) двойни и 1 (1,92 %) тройня. Показатели частоты наступления многоплодных беременностей у женщин обеих групп достоверно не различались ($\chi^2 = 0,957$; $p = 0,328$).



ROC-кривая зависимости наступления беременности от уровня ТТГ до начала протокола ЭКО

ROC curve of the relationship between pregnancy and TSH level before the start of IVF protocol

Репродуктивные потери в первом триместре (до 12 недель) отмечались у 9 (15,79 %) женщин 1-й группы, самопроизвольные аборт в сроке до 12 недель – у 5 (9,62 %) пациентов 2-й группы, причем все самопроизвольные аборты произошли у женщин с одноплодной беременностью ($\chi^2 = 0,457$; $p = 0,500$).

Самопроизвольное прерывание беременности в сроке с 12-й по 22-ю неделю беременности произошло у 2 (3,51 %) женщин 1-й исследуемой группы и у 6 (11,54 %) пациентов 2-й группы, однако статистически значимой достоверности эти различия не достигли ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,709$).

Наступившие беременности завершились срочными родами у 38 (66,67 %) и 34 (65,38 %) женщин 1-й и 2-й исследуемых групп соответственно ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,952$), в то время как преждевременные роды произошли у 8 (14,04 %) и 6 (15,54 %) женщин 1-й и 2-й групп соответственно ($\chi^2 = 0,011$; $p = 0,919$), при этом все случаи преждевременных родов отмечались у женщин с многоплодной беременностью, что подтверждает целесообразность стратегии переноса одного эмбриона в полость матки с целью снижения рисков неблагоприятных перинатальных исходов.

На основании полученных результатов можно сделать следующий вывод: так называемый «высокий нормальный» уровень ТТГ (2,5–4,0 мМЕ/л) у женщин при условии эутиреоидного статуса не оказывает негативного влияния на параметры контролируемой овариальной стимуляции и на эффективность программ ЭКО, что подтверждается сопоставимыми показателями частоты наступления беременности в исследуемых группах, а также сравнимыми показателями репродуктивных потерь, таких как прерывание беременности в первом триместре и в сроке гестации 12–22 недели. Более того, прекоцепционный уровень ТТГ в диапазоне 2,5–4,0 мМЕ/л не ассоциирован с возрастанием вероятности преждевременных родов. Таким образом, поскольку снижение ТТГ до уровня не более 2,5 мМЕ/л является нецелесообразным, это не позволяет оптимизировать исходы программ ЭКО, удлиняя интервал ожидания до начала контролируемой овариальной стимуляции.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что у женщин с концентрацией ТТГ 2,5–4,0 мМЕ/л при условии эутиреоидного статуса не отмечалось статистически значимых различий в сравнении с женщинами, концентрация ТТГ у которых не превышала 2,5 мМЕ/л, по таким параметрам, как ИМТ, возраст менархе, длительность менструации и менструального цикла, а также частота нарушений менструальной функции (аномальные маточные кровотечения, хроническая ановуляция и др.). Эмбриологические параметры эффективности контролируемой овариальной стимуляции в программе ЭКО показали сравнимое качество роста фолликулов, созревания яйцеклеток, процент фертилизации и образования бластоцист в обеих группах. Установлено отсутствие зависимости эффективности программ ЭКО от прекоцепционного уровня ТТГ, если данный показатель находится в диапазоне 2,5–4,0 мМЕ/л. Так, отмечается сопоставимая частота наступления беременности (60,64 и 51,49 %; $\chi^2 = 1,304$, $p = 0,254$), частота самопроизвольного прерывания беременности в первом триместре (15,79 и 9,62 %; $\chi^2 = 0,457$, $p = 0,500$), частота поздних самопроизвольных выкидышей в сроке гестации 12–22 недели (3,51 и 11,54 %; $\chi^2 = 0,14$, $p = 0,709$). Также установлено, что прекоцепционный уровень ТТГ в диапазоне 2,5–4,0 мМЕ/л не оказывает негативного влияния на частоту преждевременных родов (14,04 и 15,54 %; $\chi^2 = 0,011$, $p = 0,919$). Резюмируя изложенное выше, авторы исследования делают заключение, что в соответствии с современными мировыми тенденциями и результатами собственных исследований нет необходимости в коррекции уровня ТТГ в сыворотке крови до значений 2,5 мМЕ/л и менее, учитывая отсутствие корреляционной взаимосвязи эффективности программ ЭКО и значений ТТГ у женщин с эутиреоидным статусом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Fazeli, P. Response to the letter to the editor: “Higher TSH levels within the normal range are associated with unexpected infertility” / P. Fazeli, H. Lee // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, N 8. – P. 3112–3113. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00704>
2. Unuane, D. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception / D. Unuane, B. Velkeniers // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 34, N 4. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101378>
3. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic vs. peripheral dysfunctions / M. Colella [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – Art. 1679 <https://doi.org/10.3390/jcm9061679>

4. Silva, J. F. Thyroid hormones and female reproduction / J. F. Silva, N. M. Ocarino, R. Serakides // *Biol. Reprod.* – 2018. – Vol. 99, N 5. – P. 907–921. <https://doi.org/10.1093/biolre/iory115>
5. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, N 3. – P. 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028>
6. Preconceptional thyroid stimulating hormone level and fecundity: a community-based cohort study of time to pregnancy / Y. Zhong [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2023. – Vol. 119, N 2. – P. 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.025>
7. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes / K. Michalakis [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 8. – P. 2634–2637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.056>
8. Effect of thyroid function on assisted reproduction outcomes in euthyroid infertile women: A single center retrospective data analysis and a systematic review and meta-analysis / V. D'Assunção [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 1023635. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1023635>
9. 2021 European thyroid association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction / K. Poppe [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2020. – Vol. 9, N 6. – P. 281–295. <https://doi.org/10.1159/000512790>
10. О вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 24 дек. 2019 г., № 124 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://etalonline.by/document/?regnum=w22035340>. – Дата доступа: 25.08.2024.

References

1. Fazeli P., Lee H. Response to the letter to the editor: “Higher TSH Levels within the normal range are associated with unexpected infertility”. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2018, vol. 103, no. 8, pp. 3112–3113. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00704>
2. Unuane D., Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020, vol. 34, no. 4, pp. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101378>
3. Colella M., Cuomo D., Giacco A., Mallardo M., De Felice M., Ambrosino C. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic vs. peripheral dysfunctions. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, vol. 9, art. 1679. <https://doi.org/10.3390/jcm9061679>
4. Silva J. F., Ocarino N. M., Serakides R. *Thyroid hormones and female reproduction. Biology of Reproduction*, 2018, vol. 99, no. 5, pp. 907–921. <https://doi.org/10.1093/biolre/iory115>
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertility and Sterility*, 2015, vol. 104, no. 3, pp. 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.028>
6. Zhong Y., Sujian P., Qiujun C., Dongyin H., Guanglan Z., Zehong Z. Preconceptional thyroid stimulating hormone level and fecundity: a community-based cohort study of time to pregnancy. *Fertility and Sterility*, 2023, vol. 119, no. 2, pp. 313–321. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.10.025>
7. Michalakis K. G., Mesen T. B., Brayboy L. M., Yu B., Richter K. S., Levy M., Widra E., Segars J. H. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertility and Sterility*, 2011, vol. 95, no. 8, pp. 2634–2637. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.056>
8. d'Assunção V. R. N., Montagna E., d'Assunção L. E. N., Caldas M. M. P., Christofolini D. M., Barbosa C. P., Negreiros R. A. M., Laganà A. S., de Oliveira R., Bianco B. Effect of thyroid function on assisted reproduction outcomes in euthyroid infertile women: A single center retrospective data analysis and a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, vol. 13, art. 1023635. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1023635>
9. Poppe K., Bisschop P., Fugazzola L., Minziori G., Unuane D., Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *European Thyroid Journal*, 2020, vol. 9, no. 6, pp. 281–295. <https://doi.org/10.1159/000512790>
10. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus “On the use of assisted reproductive technologies” of December 24, 2019, no. 124. *National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus*. Available at: <https://etalonline.by/document/?regnum=w22035340> (accessed 24.08.2024) (in Russian).

Информация об авторах

Жуковская Светлана Викторовна – доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dr.zhukovskaya@gmail.com

Можейко Людмила Федоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lfmozheiko@gmail.com

Information about the authors

Svetlana V. Zhukovskaya – Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dr.zhukovskaya@gmail.com

Lyudmila F. Mozheiko – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lfmozheiko@gmail.com