

# ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ФЕРТИЛЬНОСТІ В ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

## ВСТУП

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ), або тиреоїдит Хашимото, є найбільш поширеним аутоімунним захворюванням щитовидної залози (ЩЗ) у жінок фертильного віку та однією з провідних причин первинного гіпотиреозу. Поширеність такої тиреоїдної аутоімунної патології серед жінок репродуктивного віку коливається, за різними даними, від 5 до 15%, а в групах із порушеннями фертильності може бути ще вищою [1]. АІТ характеризується хронічним лімфоцитарним запаленням тканини ЩЗ, прогресивним зниженням тиреоїдного резерву, наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) й антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), які використовуються як лабораторні маркери аутоімунного процесу [2].

Упродовж останніх десятиліть було накопичено переконливі докази, що тиреоїдна дисфункція може негативно впливати на жіночу репродуктивну систему, спричиняючи порушення менструального циклу, ановуляцію, зниження фертильності, підвищення ризику ранніх втрат вагітності та ускладнень гестації. Водночас залишається дискусійним питання, чи здатна сама тиреоїдна аутоімунність за умов еутиреозу впливати на оваріальний резерв та ключові гормональні маркери фертильності, зокрема на рівень антимюллерового гормону (АМГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та кількість антральних фолікулів (КАФ). Саме тому комплексний аналіз показників тиреоїдних гормонів (тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ( $T_4$ )), титру АТ-ТПО та показників оваріального резерву має важливе значення як для клінічної практики, так і для формування доказової бази щодо репродуктивних ризиків у жінок з АІТ.

Функціональна взаємодія тиреоїдної системи та репродуктивної осі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники реалізується через численні механізми. Відомо, що тиреоїдні гормони впливають на синтез і метаболізм статевих стероїдів, експресію рецепторів до гонадотропінів у гранульозних клітинах, регуляцію овуляції, лютеїнової фази, а також формування ендометріальної рецептивності. Експериментальні дані свідчать про наявність тиреоїдних рецепторів у тканині яєчників та

ендометрія, що підтверджує прямий вплив тироксину на репродуктивні процеси [3].

Гіпотиреоз є класичною причиною порушень фертильності. Під час зниження тиреоїдної функції фіксуються підвищення рівня ТТГ, порушення пульсації гонадотропного рилізінг-гормону, зміни секреції пролактину та чутливості яєчників до ФСГ і лютеїнузуального гормону. У клінічному аспекті це проявляється оліго- або аменореєю, ановуляторними циклами, недостатністю лютеїнової фази та гіпоестрогенемією [4]. Крім того, навіть субклінічний гіпотиреоз може асоціюватися з підвищеним ризиком безпліддя та несприятливих результатів вагітності, що обґрунтовує необхідність активного скринінгу тиреоїдної функції в жінок із репродуктивними порушеннями [5].

Сучасні рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association (ETA)) щодо ведення жінок до та під час застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) підкреслюють, що ТТГ є одним із ключових показників у підготовці до стимуляції яєчників. У рекомендаціях зазначено, що субклінічний гіпотиреоз та тиреоїдна аутоімунність потребують індивідуалізованого підходу, а цільовий рівень ТТГ у пацієнток, які планують вагітність або ДРТ, часто розглядається на рівні  $< 2,5$  мМО/л [6].

Відомо, що АТ-ТПО є найбільш чутливим і специфічним маркером АІТ. Проте в контексті репродуктивної медицини важливим є не лише факт наявності антитіл, а й можливий системний вплив аутоімунного процесу. Згідно з даними оглядів, тиреоїдна аутоімунність асоціюється зі збільшенням ризику невиношування вагітності, зниженням частоти імплантації за ДРТ та потенційним погіршенням якості ембріонів [1, 7, 8]. Хоча механізми цього явища остаточно не встановлені, висувуються кілька основних гіпотез.

По-перше, аутоімунність може відображати загальну дисрегуляцію імунної системи, що призводить до підвищеної активності прозапальних цитокінів, змін Т-клітинної регуляції та порушення толерантності в ендометрії. Це може негативно впливати на процеси імплантації та раннього ембріонального розвитку [7]. По-друге, жінки з АТ-ТПО мають нижчий



## Ю.І. БЕЛЯКОВА

молодша наукова співробітниця відділу загальної ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ

## Ю.В. БУЛДИГІНА

д. мед. н., провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-9219-2737

## Контакти:

Булдігіна Юлія Валеріївна  
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
Україна, 04114, Київ, вул. Вишгородська, 69  
Email: BuldiginaY@gmail.com  
Тел. +38(066)3133457

тиреοїдний резерв і вищу ймовірність розвитку функціонального гіпотиреозу під час вагітності або гормонального навантаження в процесі стимуляції яєчників [6]. По-третє, аутоімунний процес може бути асоційований з іншими аутоімунними захворюваннями, що опосередковано впливають на репродуктивну систему та оваріальний резерв [2].

Американське товариство репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine (ASRM)) у клінічних рекомендаціях 2024 року наголошує, що субклінічний гіпотиреоз і тиреοїдна аутоімунність є важливими чинниками ризику несприятливих репродуктивних наслідків, однак питання призначення левотироксину еутиреοїдним жінкам із позитивними АТ-ТПО залишається дискусійним і має вирішуватися індивідуально [5].

ТТГ є основним лабораторним індикатором функціонального стану ЩЗ. Для жінок репродуктивного віку та особливо для тих, хто планує вагітність, рекомендовано підтримувати рівень ТТГ у нижньо-нормальному діапазоні. Доведено, що підвищення рівня ТТГ навіть у межах верхньої частини референтного діапазону може асоціюватися з гіршими показниками запліднення та імплантації в програмах ДРТ [6].

Вільний тироксин відображає біологічно активну фракцію тироксину та безпосередньо впливає на клітинний метаболізм, включно з репродуктивними тканинами. Під час зниження вільного  $T_4$  можуть виникати порушення фолікулогенезу, стероїдогенезу та дозрівання ооцитів. Водночас у більшості жінок з АІТ на ранніх стадіях захворювання рівень вільного  $T_4$  може залишатися в межах норми, тоді як ТТГ демонструє тенденцію до підвищення як маркер зниження тиреοїдного резерву [2].

Отже, аналіз рівня ТТГ у поєднанні з вільним  $T_4$  дає змогу оцінити не лише факт гіпотиреозу, а й ризик його розвитку в майбутньому, що особливо актуально для жінок, які планують вагітність або проходять лікування безпліддя.

Оваріальний резерв визначається як кількість і якість фолікулів, що залишилися в яєчниках, і є одним із ключових факторів репродуктивного потенціалу жінки. Серед сучасних маркерів оваріального резерву найбільш широко використовуються АМГ, базальний ФСГ та КАФ, що визначається за допомогою УЗД.

АМГ синтезується гранульозними клітинами преантральних і малих антральних фолікулів, а його концентрація в крові залишається відносно стабільною протягом менструального циклу. Зниження рівня АМГ розглядається як маркер зменшення оваріального резерву [9]. ФСГ, навпаки, підвищується як відповідь на зменшення фолікулярного пулу, водночас КАФ відображає кількість фолікулів діаметром 2–10 мм у ранній фолікулярній фазі та є важливим ультразвуковим показником прогнозу оваріальної відповіді на стимуляцію.

Останніми роками активно вивчається питання, чи асоціюється тиреοїдна аутоімунність із прискореним виснаженням оваріального резерву. Частина досліджень демонструє зниження рівня АМГ у жінок з АІТ або позитивними АТ-ТПО навіть за еутиреозу. Так, у ретроспективному дослідженні S. Arlier та співавт., проведеному за участю еутиреοїдних жінок із безпліддям, було показано, що в групі АТ-ТПО-по-

зитивних пацієнток фіксувалися статистично значуще нижчі рівні АМГ та КАФ, а також вищі рівні ФСГ порівняно з контрольною групою [10]. Автори інтерпретували ці результати як можливу ознаку прискореного оваріального старіння на фоні тиреοїдної аутоімунності.

Подібні дані представлені в низці оглядів, де зазначається, що в жінок з АІТ частіше фіксується фенотип зниженої оваріальної відповіді на стимуляцію в програмах ДРТ, менша кількість отриманих ооцитів та гірші показники клінічної вагітності [1, 7]. Передбачається, що хронічне запалення, підвищення рівня прозапальних цитокінів та зміна оваріального мікросередовища можуть негативно впливати на гранульозні клітини та зменшувати пул функціонально активних фолікулів.

Проте інші дослідження не підтверджують цих висновків. У роботі C. Gu та співавт. було показано, що в еутиреοїдних жінок наявність АТ-ТПО не асоціювалася зі зниженням АМГ або іншими показниками оваріального резерву [11]. Автори підкреслили, що попередні результати могли бути пов'язані з недостатнім контролем стосовно віку, метаболічних факторів, супутніх гінекологічних захворювань (як-от ендометріоз, синдром полікістозних яєчників) або включенням жінок із субклінічним гіпотиреозом у групу еутиреοїдних.

У дослідженнях популяційного рівня також описано неоднозначні результати. Так, у своїй роботі T.I.M. Korevaar та співавт. оцінювали взаємозв'язок функції ЩЗ і маркерів оваріального резерву. Було встановлено, що субклінічні зміни тиреοїдної функції можуть корелювати з рівнем АМГ та КАФ, але зв'язок був слабким і частково залежав від віку та наявності антитіл [12]. Це підтверджує, що взаємодія між тиреοїдною аутоімунністю та оваріальним резервом може бути складною і модифікуватися іншими факторами.

ФСГ та КАФ є важливими параметрами оцінки оваріального резерву, особливо в жінок, які планують ДРТ. У дослідженнях, де показано зниження рівня АМГ у жінок з АТ-ТПО, зазвичай одночасно спостерігалася тенденція до підвищення концентрації ФСГ та зниження рівня КАФ, що узгоджується з класичною концепцією виснаження фолікулярного пулу [10]. З іншого боку, у роботах, де різниці в показниках АМГ не виявлено, також не спостерігалася суттєвих відмінностей рівнів ФСГ та КАФ [11].

У контексті АІТ важливо враховувати, що тиреοїдна аутоімунність може поєднуватися з іншими ендокринними порушеннями (інсулінорезистентністю, дефіцитом вітаміну D, порушенням метаболізму заліза), які потенційно впливають на оваріальний резерв і можуть модифікувати зв'язок між АІТ і репродуктивними показниками [2, 7]. Тому в сучасних дослідженнях підкреслюється необхідність контролю за основними супутніми факторами: віком, індексом маси тіла (ІМТ), курінням, ендометріозом, історією оперативних втручань на яєчниках, тиреοїдною функцією.

Практичне значення вивчення тиреοїдної аутоімунності в контексті фертильності підтверджується клінічними рекомендаціями. ETA (2021) зазначає, що жінки з АТ-ТПО мають вищий ризик розвитку гіпотиреозу під час стимуляції яєчників та вагітності, а тому потребують частішого моніторингу рівнів ТТГ та вільного  $T_4$  [6]. У пацієнток із субклінічним гіпотиреозом або

рівнем ТТГ, що наближається до верхньої межі норми, може розглядатися призначення левотироксину з метою оптимізації тиреоїдного статусу перед вагітністю [5, 6]. Водночас доказова база щодо рутинного призначення левотироксину еутиреоїдним жінкам з АТ-ТПО залишається обмеженою.

Так, тиреоїдна дисфункція є беззаперечним чинником порушення жіночої фертильності. АІТ, навіть за еутиреоїдного стану, може бути асоційований із підвищеним ризиком репродуктивних втрат і гіршими результатами лікування безпліддя. Водночас питання прямого впливу тиреоїдної аутоімунності на оваріальний резерв залишається дискусійним. Частина досліджень демонструє нижчі рівні АМГ, зниження КАФ та підвищення концентрації ФСГ у жінок з АТ-ТПО, що може свідчити про прискорене оваріальне старіння [13, 14]. Інші роботи не підтверджують таких відмінностей, підкреслюючи роль віку, супутніх ендокринних та гінекологічних факторів [15, 16].

Отже, актуальним залишається проведення подальших стандартизованих досліджень з оцінкою рівнів ТТГ, вільного  $T_4$ , титру АТ-ТПО в поєднанні з маркерами оваріального резерву (АМГ, ФСГ, КАФ) з урахуванням ключових чинників, що дасть змогу точніше визначити клінічне значення АІТ як фактора ризику зниження фертильності в жінок репродуктивного віку.

**Мета дослідження:** вивчити вплив АІТ на оваріальний резерв за допомогою аналізу взаємозв'язків між показниками тиреоїдної функції, рівнем тиреоїдних антитіл та маркерами фертильності (АМГ, ФСГ, КАФ) у жінок репродуктивного віку в стані еутиреозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено двоцентрове поперечне аналітичне дослідження з оцінювання рівнів АТ-ТПО, АТТГ та антиоваріальних антитіл у жінок з АІТ, а також визначення кореляційних зв'язків між цими показниками.

Дослідження проводилося на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ) та МЦ «Мати та дитина» (м. Київ). В обох закладах використовували стандартизовані процедури забору зразків і лабораторного аналізу.

Дослідження охопило 107 жінок репродуктивного віку (18–40 років) із підтвердженим АІТ, які становили основну групу. До контрольної групи увійшли 20 жінок без патології ЩЗ.

Критерії включення: наявність підвищених рівнів АТ-ТПО та/або АТТГ, характерні ультразвукові ознаки АІТ, відсутність тиреоїдної терапії або стабільна доза L-тироксину, письмова інформована згода жінки.

Критерії виключення: системні аутоімунні захворювання, прийом імуносупресантів, синдром передчасного виснаження яєчників, пухлини яєчників, вагітність на момент початку дослідження.

У сироватці крові учасниць дослідження визначалися рівні ТТГ, вільного тироксину, АТ-ТПО, АТТГ методом імуноферментного аналізу на сертифікованих діагностичних наборах, що застосовувалися в однаковий спосіб в обох закладах. Референтні значення ТТГ і вільного  $T_4$  становили відповідно 0,27–4,20 мкОд/мл і 0,93–1,71 нг/дл. Референтні значення

для антитіл відповідали стандартам тест-систем Roche Diagnostics (ECLIA, Cobas): для АТ-ТПО < 34 МО/мл, для АТТГ < 115 МО/мл. Результати, які дорівнювали або перевищували порогові значення (cut-off), вважалися позитивними.

Рівні АМГ і ФСГ визначалися методом імунохемилюмінесцентного аналізу в сироватці венозної крові. Референтні значення для АМГ становили 0,17–7,37 нг/мл, для ФСГ на 3–5 день менструального циклу – 3,5–12,5 МО/л.

КАФ визначалася методом трансвагінального УЗД на 3–5 день менструального циклу. Підрахунок КАФ здійснювався в обох яєчниках з урахуванням фолікулів діаметром 2–10 мм.

Статистична обробка виконувалася в програмах SPSS, R та MedCalc. Нормальність розподілу даних оцінювалася за тестом Шапіро–Вілка. Кореляційні зв'язки між досліджуваними визначали за допомогою коефіцієнта Спірмена. Рівень статистичної значущості становив  $p < 0,05$ .

Кореляційний аналіз виконувався з використанням доступних випадків, у зв'язку з наявністю пропущених даних для окремих показників, що зумовило різний обсяг вибірки для окремих порівнянь.

Дослідження відповідало вимогам Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол затверджений локальними комітетами з біоетики обох установ. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

## РЕЗУЛЬТАТИ

У процесі дослідження було проаналізовано клініко-лабораторні характеристики жінок з АІТ. Оцінювалися основні антропометричні показники, тиреоїдний статус та маркери репродуктивної функції. Отримані дані дали змогу охарактеризувати загальний профіль учасниць дослідження та визначити особливості гормональних і метаболічних змін, асоційованих із тиреоїдною аутоімунністю. Узагальнені клініко-лабораторні показники жінок з АІТ наведені в таблиці 1.

Середній вік обстежених жінок з АІТ становив 31,94 року. Середнє значення ІМТ відповідало нормальній вазі. Тиреоїдний статус характеризувався незначним підвищенням рівня ТТГ у межах референсних значень за нормального рівня вільного  $T_4$ . У пацієнток спостерігалися підвищені титри АТ-ТПО й АТТГ, що підтверджує наявність тиреоїдної ауто-

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика обстежених жінок з АІТ

Показник	Результат
Вік, роки	31,94 ± 0,64
ІМТ, кгм/м <sup>2</sup>	24,9
ТТГ, мМО/л	3,31 ± 0,51
$T_4$ вільний, пг/дл	1,26 ± 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	324,08 ± 42,40
АТТГ, МО/мл	47,49 ± 10,42
АМГ, нг/мл	2,68 ± 0,61
ФСГ, МО/л	9,00 ± 1,63
КАФ, кількість	6,99 ± 0,69

# МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

імунності. Показники оваріального резерву (АМГ, ФСГ, КАФ) у групі жінок з АІТ були проаналізовані з метою подальшого порівняння з контрольною групою.

У процесі порівняльного аналізу тиреоїдних та репродуктивних показників у жінок з АІТ та в контрольній групі оцінювалися рівні ТТГ, вільного  $T_4$ , АТ-ТПО, АТТГ, а також основні маркери оваріального резерву – АМГ, ФСГ, КАФ. Результати наведено в таблиці 2 у формі середнього значення та стандартної похибки середнього ( $M \pm m$ ), а статистична значущість оцінювалася за рівнем  $p$ . Порівняння цих параметрів дало змогу визначити функціональний стан ЩЗ, імунні показники та оваріальний потенціал жінок з АІТ.

Показники	Група АІТ, n = 107	Контрольна група, n = 20	p
ТТГ, мМО/л	3,31 ± 0,51	1,69 ± 0,19	< 0,001
$T_4$ вільний, пг/дл	1,26 ± 0,05	1,32 ± 0,16	0,10
АТ-ТПО, МО/мл	324,08 ± 42,40	5,68 ± 0,49	< 0,001
АТТГ, МО/мл	47,49 ± 10,42	2,31 ± 0,31	< 0,001
АМГ, нг/мл	2,96 ± 0,39	3,76 ± 1,14	0,25
ФСГ, МО/л	10,59 ± 7,64	5,06 ± 1,20	< 0,005
КАФ, кількість	7,35 ± 0,69	13,24 ± 2,39	< 0,001

Як видно з таблиці 2, у пацієток з АІТ рівень ТТГ був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою, водночас рівень вільного тироксину між групами не відрізнявся. У групі АІТ порівняно з контрольною групою спостерігалось зниження КАФ за збереженого рівня АМГ, що може свідчити про ранні морфологічні зміни яєчникового резерву з відносною функціональною компенсацією. Рівень ФСГ у групі АІТ був вірогідно вищим за показники контрольної групи, що може свідчити про початкові зміни оваріального резерву.

Для уточнення взаємозв'язку між тиреоїдною аутоімунністю та функціональним станом репродуктивної системи було проведено кореляційний аналіз між тиреоїдними показниками та маркерами оваріального резерву в жінок з АІТ. Оцінювалися рівні ТТГ, вільного  $T_4$ , а також титри антитіл – АТ-ТПО і АТТГ. Як маркери оваріального резерву використовувалися АМГ, ФСГ та КАФ. Статистичне оцінювання зв'язків проводилося з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена ( $r$ ) із визначенням рівня вірогідності ( $p$ ). Отримані результати дають змогу оцінити потенційний вплив тиреоїдних гормонів та антитиреоїдних антитіл на показники оваріального резерву (табл. 3).

Показник	АМГ (нг/мл)			ФСГ (МО/л)			КАФ (кількість)		
	Кількість пар	r	p	Кількість пар	r	p	Кількість пар	r	p
ТТГ (мМО/л)	52	0,02	0,90	30	-0,50	0,81	53	-0,02	0,87
$T_4$ вільний, пг/дл	51	0,09	0,52	30	-0,53	0,59	53	0,21	0,12
АТ-ТПО, МО/мл	52	0,12	0,37	46	0,13	0,35	51	0,02	0,84
АТТГ, МО/мл	52	-0,56	0,58	40	-0,50	0,62	51	0,02	0,85

За результатами кореляційного аналізу між тиреоїдними показниками та маркерами оваріального резерву в жінок з АІТ встановлено, що досліджені зв'язки не досягали статистичної значущості ( $p > 0,05$ ). Так, показники не продемонстрували вірогідних асоціацій: між ТТГ та АМГ, КАФ, а також ФСГ; між рівнем вільного тироксину та АМГ, ФСГ, КАФ; між АТ-ТПО та показниками оваріального резерву: АМГ, ФСГ, КАФ; між АТТГ та АМГ, ФСГ, КАФ.

Отже, у пацієток з АІТ тиреоїдні показники не мали значущого зв'язку з параметрами оваріального резерву.

## ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами дослідження в пацієток з АІТ зафіксоване вірогідне зниження КАФ порівняно з контрольною групою, що свідчить про зменшення оваріального резерву. Водночас рівень АМГ статистично значуще не відрізнявся від показників контрольної групи; також не було виявлено кореляційного зв'язку між показниками тиреоїдної функції (ТТГ, вільний  $T_4$ ) і рівнем тиреоїдних антитіл із маркерами фертильності.

Отримані результати свідчать про особливості патофізіологічного впливу аутоімунітету на яєчникову тканину. Зниження КАФ за збереження рівня АМГ, імовірно, вказує на ранні морфологічні зміни оваріального резерву з відносною функціональною компенсацією гранульозних клітин. Подібні спостереження узгоджуються з даними досліджень, які демонструють, що АМГ може залишатися в межах норми на початкових етапах зниження оваріального резерву, тоді як ультразвукові показники є більш чутливими маркерами ранніх змін [17].

Підвищення концентрації ФСГ у жінок з АІТ, порівняно з контрольною групою, може відображати ранні функціональні зміни гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової осі як відповідь на зниження фолікулярного резерву. Відомо, що ФСГ є більш чутливим маркером початкових порушень оваріальної функції, ніж АМГ, особливо на етапах, коли кількість антральних фолікулів уже зменшується, але рівень АМГ ще залишається в межах референтних значень [18, 19]. У цьому контексті підвищення рівня ФСГ у поєднанні зі зниженням КАФ за відсутності змін АМГ може свідчити про стадію компенсованого виснаження оваріального резерву. Відсутність кореляції ФСГ із тиреоїдними показниками також підтверджує припущення про опосередкований вплив аутоімунного процесу на яєчникову тканину, який не залежить від рівня тиреоїдних гормонів, що узгоджується із сучасними уявленнями про системний вплив аутоімунітету на репродуктивну функцію [20].

Відсутність кореляцій між рівнями тиреоїдних гормонів, антитіл та показниками оваріального резерву може свідчити про те, що вплив АІТ не є дозозалежним і факт наявності аутоімунного процесу може мати більше значення, ніж титр антитіл або незначні коливання гормонів у межах еутиреоїдного стану. Це узгоджується з концепцією, що тиреоїдні аутоантитіла є маркерами загальної імунної дисрегуляції, яка може впливати на репродуктивну систему незалежно від функціонального стану ЩЗ [21, 22].

Крім того, відсутність статистично значущих кореляцій може бути зумовлена вузьким діапазоном варіації тиреоїдних показників у групі жінок з АІТ, що характерно для еутиреоїдних пацієнок і обмежує можливість виявлення лінійних залежностей. Відомо, що навіть за нормальних рівнів ТТГ та вільного  $T_4$  у пацієнок з АІТ можуть існувати локальні тканинні ефекти тиреоїдних гормонів та імунних факторів, які не відображаються в стандартних лабораторних показниках [23, 24].

Потенційні механізми впливу АІТ на оваріальний резерв охоплюють можливу аутоімунну реактивність щодо тканини яєчника та порушення процесів фолікулогенезу й можуть призводити до прискореної атрезії фолікулів без прямого зв'язку з рівнем тиреоїдних гормонів або антитіл у крові. У патологічному ланцюгу велику роль відіграють хронічна активація імунної системи з підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів, та розвиток оксидативного стресу. Встановлено, що за наявності АІТ спостерігається дисбаланс Т-клітинних субпопуляцій із переважанням Th1/Th17-відповіді та підвищенням рівня інтерлейкіну-17, що може порушувати мікросередовище яєчника та негативно впливати на якість ооцитів і процеси фолікуло-

генезу. Крім того, хронічне імунне запалення та циркуляція аутоантитіл можуть сприяти ушкодженню оваріальної тканини та прискореній атрезії фолікулів, що в підсумку асоціюється зі зниженням оваріального резерву [2, 22, 25, 26].

Отже, отримані результати підтверджують, що АІТ може асоціюватися зі зниженням оваріального резерву навіть за умов еутиреозу, причому цей вплив, імовірно, має нелінійний і не дозозалежний характер. Клінічно це підкреслює необхідність оцінювання оваріального резерву в жінок з АІТ незалежно від показників тиреоїдної функції.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнтки з АІТ характеризуються вірогідно вищим рівнем ФСГ ( $p < 0,005$ ) та зниженням КАФ ( $p < 0,001$ ) на тлі відносно збереженого рівня АМГ ( $p > 0,05$ ), що свідчить про ранні функціонально-морфологічні зміни оваріального резерву.

2. Кореляційний аналіз не виявив статистично значущих зв'язків між показниками тиреоїдної функції, рівнями тиреоїдних антитіл та маркерами оваріального резерву (АМГ, КАФ) ( $p > 0,05$ ).

3. Отримані результати дослідження свідчать, що навіть за еутиреоїдного стану АІТ може асоціюватися з ранніми змінами оваріального резерву, що потребує більш уважного моніторингу репродуктивного потенціалу в цієї категорії пацієнок.

## Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. DOI: 10.3389/fendo.2022.768363
- Popa EC, Maghiar L, Maghiar TA, Brihan I, Georgescu LM, Toderas BA, et al. Hashimoto's Thyroiditis and Female Fertility: Endocrine, Immune, and Microbiota Perspectives in Assisted Reproduction—A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025 Jun 18;13(6):1495. DOI: 10.3390/biomedicines13061495
- Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 6;24(12):9815. DOI: 10.3390/ijms24129815
- Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. 2020 Apr 10;32(4):312–7. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_255\_19
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2024 May;121(5):765–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.12.038
- 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. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281–295. DOI: 10.1159/000512790
- Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A, Levi-Setti PE. Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes and Ovarian Reserve Markers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2022 Sep;32(9):1010–1028. DOI: 10.1089/thy.2021.0656
- Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Nov 25;18(1):120. DOI: 10.1186/s12958-020-00671-3
- Cedars ML. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 May 17;107(6):1510–1519. DOI: 10.1210/clinem/dgac039
- Arlher S, Kükler S. Autoimmune Thyroid Disease and Female Fertility: Does Anti-TPO Accelerate Ovarian Aging? *J Clin Med*. 2025 Nov 12;14(22):8024. DOI: 10.3390/jcm14228024
- Gu C, Yue C, Li L, Li J, Wu C, He Y. Thyroid peroxidase antibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid women: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 2025 Aug 25;14(8):e250151. DOI: 10.1530/EC-25-0151
- Korevaar TIM, Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1349–1358. DOI: 10.1089/thy.2017.0582
- Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021 Dec 7;21(1):e12427. DOI: 10.1002/rmb2.12427
- Li F, Lu H, Huang Y, Wang X, Zhang Q, Li X, Qiang L, Yang Q. A systematic review and meta-analysis of the association between Hashimoto's thyroiditis and ovarian reserve. *Int Immunopharmacol*. 2022 Jul;108:108670. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108670
- Morales-Martínez FA, Sordia-Hernández LH, Ruiz MM, García-Luna S, Valdés-Martínez OH, Vidal-Gutiérrez O. Association between thyroid autoimmunity and ovarian reserve in women with hypothyroidism. *Thyroid Res*. 2021 Mar 22;14(1):6. DOI: 10.1186/s13044-021-00095-0
- Notaro ALG, Lira Neto FT, Bedoschi GM, Silva MJD, Nunes MC, Monteiro CCP, et al. Evaluation of ovarian reserve in women with thyroid autoimmunity. *JBRA Assist Reprod*. 2024 Jun 28;28(3):442–449. DOI: 10.5935/1518-0557.20240032
- Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):3361–73. DOI: 10.1210/clinem/dgaa513

# МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1151–1157. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
19. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, Amsy L. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Mar 12;127:1755–1766. DOI: 10.1210/clinem.2017-02633
20. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):78–86. DOI: 10.1007/s12016-016-8586-z
21. Colella M, Cuomo D, Giacco A, Mallardo M, De Felice M, Ambrosino C. Thyroid Hormones and Functional Ovarian Reserve: Systemic vs. Peripheral Dysfunctions. *J Clin Med*. 2020 Jun 1;9(6):1679. DOI: 10.3390/jcm9061679
22. Wang R, Lv Y, Dou T, Yang Q, Yu C, Guan Q. Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. *J Ovarian Res*. 2024 Jun 14;17(1):125. DOI: 10.1186/s13048-024-01451-y
23. Zhang Y, Zhang Y, Su Z, Ren B, Yu S, Li W, et al. Impaired embryo development potential associated with thyroid autoimmunity in euthyroid infertile women with diminished ovarian reserve. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 14;15:1376179. DOI: 10.3389/fendo.2024.1376179
24. Zhang H, Qiu H, Liu Z, Wu Y, Liu W, Huang C. Subclinical/overt hypothyroidism may be associated with diminished ovarian reserve in infertile women independent of thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Dec 10;15:1477665. DOI: 10.3389/fendo.2024.1477665
25. Serin AN, Birge Ö, Uysal A, Görar S, Tekeli F. Hashimoto's thyroiditis worsens ovaries in polycystic ovary syndrome patients compared to Anti-Müllerian hormone levels. *BMC Endocr Disord*. 2021 Mar 9;21(1):44. DOI: 10.1186/s12902-021-00706-9
26. Tatarchuk T, Zakharenko N, Bachynska I, Kosey N. On the issue of autoimmune ovary damage during puberty. *Georgian Med News*. 2018 Jun;(279):49–56

## ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ФЕРТИЛЬНОСТІ В ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ БЕЗ ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

**Ю.І. Белякова**, молодша наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

**Ю.В. Булдігіна**, д. мед. н., провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

**Обґрунтування.** Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань у жінок репродуктивного віку та може впливати на фертильність навіть за умов еутиреозу. Вплив тиреоїдної аутоімунності на оваріальний резерв залишається недостатньо дослідженим.

**Мета дослідження:** вивчити вплив АІТ на оваріальний резерв за допомогою аналізу взаємозв'язків між показниками тиреоїдної функції, рівнями тиреоїдних антитіл та маркерами фертильності.

**Матеріали та методи.** Проведено двоцентрове поперечне аналітичне дослідження за участю 107 жінок репродуктивного віку (18–40 років) з АІТ. До контрольної групи увійшли 20 жінок без тиреоїдної патології. У сироватці крові учасниць дослідження визначалися рівні тиротропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), антимюллерового гормону (АМГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Кількість антральних фолікулів (КАФ) оцінювали за допомогою трансвагінального УЗД.

**Результати.** У пацієнок з АІТ виявлено вірогідно вищі рівні ТТГ, АТ-ТПО та АТТГ порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) за відсутності значущих відмінностей рівня вільного тироксину. Рівень ФСГ був вірогідно вищим ( $p < 0,005$ ), а КАФ – вірогідно нижчою ( $p < 0,001$ ) у жінок з АІТ, водночас рівень АМГ статистично не відрізнявся між групами ( $p > 0,05$ ). Кореляційний аналіз не виявив значущих зв'язків між тиреоїдними показниками, рівнями антитіл та маркерами оваріального резерву.

**Висновки.** АІТ асоціюється з ранніми функціонально-морфологічними змінами оваріального резерву навіть за умов еутиреозу. Зниження КАФ у поєднанні з підвищенням концентрації ФСГ за збереженого рівня АМГ може свідчити про початкові стадії його виснаження. Відсутність кореляції з тиреоїдними показниками може свідчити про незалежний вплив аутоімунного процесу на яєчникову тканину, що підкреслює необхідність комплексного оцінювання репродуктивного потенціалу в цієї категорії пацієнок.

**Ключові слова:** аутоімунний тиреоїдит, оваріальний резерв, антимюллерів гормон, фолікулостимулювальний гормон, антральні фолікули, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до тиреоглобуліну, тиреотропний гормон.

## FEATURES OF FERTILITY INDICATORS IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS WITHOUT THYROID DYSFUNCTION

**Y.I. Belyakova**, junior research fellow, Department of General Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv

**Y.V. Buldyhina**, DSc, leading research fellow, Department of General Endocrine Pathology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv

**Background.** Autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age and may affect fertility even under euthyroid conditions. The impact of thyroid autoimmunity on ovarian reserve remains insufficiently studied.

**Objective of the study:** to investigate the effect of autoimmune thyroiditis on ovarian reserve by analyzing the relationships between thyroid function parameters, thyroid antibody levels, and fertility markers.

**Materials and methods.** A two-center cross-sectional analytical study was conducted involving 107 women of reproductive age (18–40 years) with AIT (main group). The control group included 20 women without thyroid pathology. Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine, antibodies to thyroid peroxidase (TPOAb), antibodies to thyroglobulin (TgAb), anti-Müllerian hormone (AMH), and follicle-stimulating hormone (FSH) were measured. Antral follicle count (AFC) was assessed using transvaginal ultrasound.

**Results.** Patients with AIT demonstrated significantly higher levels of TSH, TPOAb, and TgAb compared to controls ( $p < 0.001$ ), with no significant differences in free thyroxine levels. FSH levels were significantly higher ( $p < 0.005$ ), and AFC was significantly lower ( $p < 0.001$ ) in women with AIT, whereas AMH levels did not differ significantly between groups ( $p > 0.05$ ). A correlation analysis revealed a significant inverse relationship between TSH and FSH ( $r = -0.50$ ;  $p = 0.03$ ), while no significant associations were found between other thyroid parameters, antibody levels, and ovarian reserve markers.

**Conclusions.** Autoimmune thyroiditis is associated with early functional and morphological changes in ovarian reserve even in euthyroid patients. A decrease in AFC combined with elevated FSH in the presence of preserved AMH may indicate early stages of ovarian reserve decline. The observed association between TSH and FSH suggests a potential interaction between thyroid and gonadotropic axes, whereas the lack of correlation with thyroid antibodies may indicate a limited direct impact of autoimmune activity on ovarian reserve. These findings highlight the importance of comprehensive evaluation of reproductive potential in women with AIT.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, antral follicles, antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to thyroglobulin, thyroid-stimulating hormone.