

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КУЛЬЧІНСЬКА ВЕРОНІКА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.441-002-008.6-055.2:612.017.1:612.018:577.175.44]-037-08(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ**  
**ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО**  
**ВІКУ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_ Кульчінська В. М.

Науковий керівник – **Пасечко Надія Василівна**, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Кульчінська В. М.* Оптимізація лікування та прогнозування гормональних порушень у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування аутоімунної тиреоїдної патології у жінок репродуктивного віку на підставі комплексного визначення показників гормонального гомеостазу, оваріального резерву, метаболічних параметрів, маркерів імунологічного запалення, вітамін-D статусу, а також своєчасному прогнозуванню гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті на тлі дефіциту вітаміну D, які впливають на репродуктивний прогноз.

Для досягнення поставленої мети і завдань дослідження використано соціологічні, клініко-анамнестичні, антропометричні, біохімічні, імунохімічні, імуноферментні, інструментальні методи дослідження, а також сучасні математично-статистичні методики.

Під час виконання даної роботи обстежено 147 жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом віком від 18 до 43 років (середній вік –  $(31,23 \pm 0,54)$  роки), серед яких 48 пацієнок із еутиреозом, 49 – із субклінічним гіпотиреозом та 50 – із маніфестним гіпотиреозом. До групи порівняння увійшли 30 практично здорових жінок репродуктивного віку.

В ході проведених досліджень встановлено взаємозв'язки між антитиреоїдними антитілами та функціональним станом щитоподібної залози. Виявлено прямий, сильний кореляційний зв'язок між рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) та рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ), рівнем антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та ТТГ ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ), зворотній сильний кореляційний зв'язок між ТТГ та тироксином вільним ( $r=-0,86$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ та трийодтироніном вільним ( $r=-0,87$ ;  $p<0,05$ ). В процесі виконання роботи підтверджено тісний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем. Виявлено, що при діагностиці гіпофункції щитоподібної залози відбувається прогресуюче підвищення рівня гонадотропних гормонів та зниження рівня естрадіолу, що є передумовою зниження функціонального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), між рівнем ТТГ та пролактином (ПЛ) ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), зворотній зв'язок між ТТГ та естрадіолом ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), між ТТГ та рівнем антимюллерового гормону (АМГ) ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Результати проведеного дослідження доводять, що аутоімунний тиреоїдит є чинником, який сприяє ранньому розвитку гіпоестрогенемії, що, в свою чергу, у ранньому репродуктивному віці спричиняє проблеми непліддя, а у пізньому репродуктивному віці сприяє розвитку раннього клімактеричного синдрому.

Досліджено, що гіпофункція щитоподібної залози на тлі аутоімунного процесу призводить до порушень ліпідного обміну та виникнення інсулінорезистентності. У 12,24 % пацієток діагностована інсулінорезистентність. Встановлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ та індексом інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR) ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ). Дисліпідемії підтвержені у 16,32 % пацієток з гіпофункцією щитоподібної залози. При цьому встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між

рівнем ТТГ та рівнем загального холестерину (ЗХ) ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ та рівнем ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ та рівнем тригліцеридів (ТГ) ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ).

У жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом виявлено знижене забезпечення вітаміном D, середній його рівень у обстежуваних пацієнток становив ( $16,49 \pm 0,49$ ) нг/мл. При цьому недостатність 25 (ОН)D встановлено у 29,26 % пацієнтів, дефіцит виявлено у 50,34 % хворих, важкий дефіцит діагностовано у 16,32 % пацієнток. Нами підтверджено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(ОН)D та рівнем ТТГ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), 25(ОН)D та АТПО ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), 25(ОН)D та АТТГ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), кореляційний зв'язок середньої сили між 25(ОН)D та естрадіолом ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), зворотній кореляційний зв'язок між 25(ОН)D та пролактином ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(ОН)D та рівнем АМГ ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ).

Вперше досліджено рівень імуно-запальних маркерів при аутоімунному тиреоїдиті з метою встановлення їх взаємозв'язків із рівнем 25(ОН)D та тиреоїдним статусом.

Виявлено, що показники достовірно вищі у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, порівняно зі здоровими жінками, а також виявлені зміни мали свої особливості залежно від клінічного варіанту аутоімунного захворювання.

Встановлено зв'язки між імуно-запальними маркерами, антитиреоїдними антитілами та функціональним станом щитоподібної залози. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та рівнем АТПО ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  та АТТГ ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  та ТТГ ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ). Результати дослідження засвідчили наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між рівнем інтерлейкіну-6 (IL-6) та рівнем АТПО ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), IL-6 та АТТГ ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), IL-6 та ТТГ ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ). Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем інтерлейкіну-17 (IL-17) та рівнем

АТПО ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-17 та АТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-17 та ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Підтверджено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем інтерлейкіну-23 (ІЛ-23) та рівнем АТПО ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-23 та АТТГ ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-23 та ТТГ ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

Вперше було досліджено стан психо-афективної сфери у жінок молодого віку з аутоімунним тиреоїдитом. Нами виявлено, що із 147 обстежених жінок у 44 (29,94 %) із них присутній тривожний синдром, у 15 (10,20 %) виявлено депресивний синдром, а 14 (9,52 %) із них мали коморбідні тривожні та депресивні розлади.

Нами виділено прогностичні фактори, які сприяють виникненню аутоімунної тиреоїдної патології. Результати побудованих кореляційних матриць показали, що уразливою категорією є жінки із частими респіраторними захворюваннями в анамнезі, генетичною схильністю до тиреоїдної патології та аутоімунної патології в цілому, жінки, які зловживають тютюнопалінням. Створено модель прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті, що призводить до несприятливого репродуктивного прогнозу. Математична модель дозволить вчасно виділити групу жінок високого ризику виникнення аутоімунного тиреоїдиту та прогресування гормональних порушень на тлі захворювання і дасть можливість обрати лікувальну тактику, яка б допомогла покращити репродуктивний прогноз у категорії молодих жінок.

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання сучасної ендокринології – оптимізація лікування аутоімунної тиреоїдної патології у пацієнок репродуктивного віку. Доведено суттєвий вплив призначення комбінованого лікування, яке включало препарати левотироксину при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, міоїнозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при недостатності із подальшим зниженням дози холекальциферолу

до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше та селену 200 мкг/добу. Запропонована схема лікування була патогенетично обґрунтованою, ефективною та забезпечила відповідний коригуючий вплив на змінені параметри метаболічного, гормонального та імунного статусу. На тлі лікування рівень АТПО знизився у 3,5 раза ( $p < 0,001$ ), АТТГ у 4,6 раза ( $p < 0,001$ ), рівень ТТГ знизився до рекомендованих цільових діапазонів  $< 2,5$  мМО/л ( $p < 0,001$ ); рівень естрадіолу збільшився на 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) та прогестерону на 1,5 раза ( $p < 0,001$ ); рівень ФСГ знизився в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), рівень ПЛ знизився у 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), рівень АМГ достовірно не знижувався, що свідчить про можливість тривалого збереження оваріального резерву яєчників жінок з аутоімунним тиреоїдитом. На тлі лікування наступила компенсація як вуглеводневого, так і ліпідного обмінів. Виявлено позитивну динаміку у цитокиновому статусі. Рівень TNF- $\alpha$  знизився у 4,0 рази, IL-6 у 3,1 раза, IL-17 у 2,6 раза, IL-23 у 1,6 раза, порівняно з вихідним рівнем в динаміці через 6 місяців. Виявлено, що прояви тривожного та депресивного синдромів зменшились на 44,50 % після призначеної терапії.

*Наукова новизна одержаних результатів.* У дисертаційній роботі на підставі результатів проведеного комплексного обстеження жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом вперше проведено оцінку впливу дисфункції щитоподібної залози аутоімунного генезу на репродуктивну функцію на тлі дефіциту вітаміну D із врахуванням результатів анамнестичних, клінічних та лабораторних характеристик та із встановленням взаємозв'язків між тиреоїдним статусом, статевими гормонами, рівнем 25(OH)D та метаболічними змінами, які виникають при захворюванні. Доведено, що при гіпофункції щитоподібної залози відбувається прогресуюче підвищення гонадотропних гормонів та зниження естрадіолу, що є передумовою зниження функціонального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону.

Вперше досліджено рівні прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом та різним функціональним станом щитоподібної залози. Встановлено взаємозв'язки між показниками цитокінового ряду, рівнем 25(OH)D, тиреоїдним статусом.

У роботі вперше проведена оцінка психо-емоційного стану жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.

Вперше запропоновано схему лікування жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, яка включала призначення препаратів левотироксину при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при маніфестному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, препарату міоїнозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при діагностованій недостатності вітаміну D із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше та селену 200 мкг/добу, що дозволило забезпечити відповідний коригуючий вплив на змінені параметри метаболічного, гормонального та імунного статусу.

Вперше розроблено модель прогнозування гормональних порушень, що призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом на основі тригерних факторів та важливих лабораторних даних.

*Практичне значення одержаних результатів.* На основі поглиблених розумінь про клініко-патогенетичні, метаболічні, гормональні особливості перебігу аутоімунного тиреоїдиту у жінок репродуктивного віку на тлі дефіциту вітаміну D вдалось покращити діагностичний алгоритм, який повинен включати комплексні дослідження з визначенням рівня АМГ та тестування функції щитоподібної залози для виявлення зв'язку між резервом яєчників та функцією щитоподібної залози.

Побудована модель прогнозування гормональних порушень та несприятливого репродуктивного прогнозу при аутоімунному тиреоїдиті

дозволяє виділяти провокуючі фактори (тютюнопаління, часті респіраторні захворювання, генетична схильність до захворювань щитоподібної залози та до аутоімунної патології, тривожний та депресивний синдроми), які сприяють виникненню та прогресуванню захворювання, а також лабораторні показники (ТТГ, АТПО, АТТГ, 25(OH)D, АМГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ), які достовірно впливають на несприятливий репродуктивний прогноз у жінок репродуктивного віку.

На підставі отриманих результатів клініко-лабораторного обстеження жінок запропоновано включати до основного лікування аутоімунного тиреоїдиту, окрім препаратів левотироксину та селену, препарати міоїнозиту та проводити корекцію дефіциту вітаміну D. Доведено ефективність терапії на основі динамічних змін клініко-лабораторних параметрів.

Результати дослідження впроваджено у науково-дослідну та навчальну роботу кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також у лікувальний процес КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр».

*Ключові слова:* аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, тиреоїдний статус, вуглеводневий обмін, інсулінорезистентність, репродуктивна система, анти-мюллерів гормон, пролактин, цитокиновий статус, вітамін D, міоїнозитол, селен, прогнозування, математична модель, кореляційні взаємозв'язки.



## ANNOTATION

*Kulchinska V. M.* Optimization of treatment and prognosis of hormonal disorders in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis. – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of diagnosis and treatment of autoimmune thyroid pathology in women of reproductive age, based on a comprehensive assessment of hormonal homeostasis indicators, ovarian reserve, metabolic parameters, markers of immune inflammation, vitamin D status, and timely forecasting of hormonal disorders in autoimmune thyroiditis with vitamin D deficiency that affect reproductive prognosis.

To achieve the established goal and objectives of the research, sociological, clinical-anamnestic, anthropometric, biochemical, immunochemical, immunoassay, and instrumental research, modern mathematical and statistical methods were used.

During the course of this work, 147 reproductive-aged women with autoimmune thyroiditis aged 18 to 43 years (mean age –  $(31.23 \pm 0.54)$  years) were examined, including 48 patients with euthyroidism, 49 with subclinical hypothyroidism, and 50 with manifest hypothyroidism. The comparison group consisted of 30 practically healthy reproductive-aged women.

The study established correlations between thyroid antibodies and the functional state of the thyroid gland. A direct strong correlation was found between the level of antibodies to thyroid peroxidase (ATPO) and the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) ( $r=0.88$ ;  $p<0.05$ ), the level of antibodies to

thyroglobulin (ATG) and TSH ( $r=0.87$ ;  $p<0.05$ ), a strong inverse correlation between TSH and free thyroxine ( $r=-0.86$ ;  $p<0.05$ ), TSH and triiodothyronine ( $r=-0.87$ ;  $p<0.05$ ). The study confirmed a close relationship between the thyroid and reproductive systems. It was found that in the diagnosis of hypothyroidism, there is a progressive increase in the level of gonadotropins and a decrease in estradiol, which leads to a decrease in ovarian functional reserve and is confirmed by a decrease in Anti-Mullerian hormone concentration. A direct correlation was found between the level of TSH and the level of follicle-stimulating hormone (FSH) ( $r=0.62$ ;  $p<0.05$ ), between TSH and prolactin (PRL) ( $r=0.69$ ;  $p<0.05$ ), an inverse correlation between TSH and estradiol ( $r=-0.55$ ;  $p<0.05$ ), TSH and Anti-Mullerian hormone (AMH) ( $r=-0.31$ ;  $p<0.05$ ).

The results of the study prove that autoimmune thyroiditis is a factor contributing to early development of hypoestrogenemia, which, in turn, causes fertility problems in early reproductive age, and contributes to the development of early menopausal syndrome in late reproductive age.

It has been found that hypothyroidism on the background of autoimmune processes leads to lipid metabolism disorders and the development of insulin resistance. Insulin resistance was diagnosed in 12.24 % of patients. A correlation relationship was established between the level of TSH and the insulin resistance index (HOMA-IR) ( $r=0.48$ ;  $p<0.05$ ). Dyslipidemia was confirmed in 16.32 % of patients with hypothyroidism. A direct correlation relationship was found between the level of TSH and the level of total cholesterol (TC) ( $r=0.56$ ;  $p<0.05$ ), TSH and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ( $r=0.42$ ;  $p<0.05$ ), TSH and triglycerides (TG) ( $r=0.48$ ;  $p<0.05$ ).

Reproductive-aged women with autoimmune thyroiditis had insufficient vitamin D levels, with an average level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in the examined patients of  $(16,49 \pm 0,49)$  ng/ml. Vitamin D deficiency was found in 29,26 % of patients, and vitamin D insufficiency was found in 50,34 % of patients, while severe deficiency was diagnosed in 16,32 % of patients. We confirmed a

moderate inverse correlation between the level of 25(OH)D and the level of TSH ( $r=-0.53$ ;  $p<0.05$ ), 25(OH)D and ATPO ( $r=-0.63$ ;  $p<0.05$ ), 25(OH)D and ATG ( $r=-0.61$ ;  $p<0.05$ ), a moderate direct correlation between the level of 25(OH)D and estradiol ( $r=0.38$ ;  $p<0.05$ ), a reverse correlation between 25(OH)D and prolactin ( $r=-0.30$ ;  $p<0.05$ ), a direct correlation between 25(OH)D and AMH ( $r=0.32$ ;  $p<0.05$ ).

The level of immune-inflammatory markers in autoimmune thyroiditis was investigated for the first time in order to establish relationship with the level of 25(OH)D and thyroid status. It was found that the indicators are significantly higher in patients with autoimmune thyroiditis compared to healthy women, and the changes have their own characteristics depending on the clinical variant of autoimmune disease.

The relationships between immune-inflammatory markers, thyroid antibodies, and the functional state of the thyroid gland have been established. A strong direct correlation was found between the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and the level of ATPO ( $r=0.82$ ;  $p<0.05$ ), TNF- $\alpha$  and the level of ATG ( $r=0.82$ ;  $p<0.05$ ), TNF- $\alpha$  and the level of TSH ( $r=0.74$ ;  $p<0.05$ ). The results of the study demonstrated a strong direct correlation between the level of interleukin-6 (IL-6) and the level of ATPO ( $r=0.79$ ;  $p<0.05$ ), IL-6 and the level of ATG ( $r=0.79$ ;  $p<0.05$ ), IL-6 and the level of TSH ( $r=0.76$ ;  $p<0.05$ ). A strong direct correlation was found between the level of interleukin-17 (IL-17) and the level of ATPO ( $r=0.85$ ;  $p<0.05$ ), IL-17 and the level of ATG ( $r=0.86$ ;  $p<0.05$ ), IL-17 and the level of TSH ( $r=0.78$ ;  $p<0.05$ ). A strong direct correlation was confirmed between the level of interleukin-23 (IL-23) and the level of ATPO ( $r=0.89$ ;  $p<0.05$ ), IL-23 and the level of ATG ( $r=0.90$ ;  $p<0.05$ ), IL-23 and the level of TSH ( $r=0.85$ ;  $p<0.05$ ).

The state of the psycho-emotional sphere in young women with autoimmune thyroiditis was studied for the first time. It was found that out of 147 examined

women, 44 (29.94 %) had an anxiety syndrome, 15 (10.20 %) had a depressive syndrome, and 14 (9.52 %) had comorbid anxiety disorders and depression.

Prognostic factors contributing to the development of autoimmune thyroid pathology were identified. The results of correlation matrices showed that women with a history of frequent respiratory diseases, genetic predisposition to thyroid pathology and autoimmune pathology in general, and women who smoke were vulnerable categories. A model for predicting hormonal disorders in autoimmune thyroiditis leading to an unfavourable reproductive prognosis was created. The mathematical model will help identify a high-risk group of women for developing autoimmune thyroiditis and progressing hormonal disorders in the presence of the disease, and will allow the selection of a treatment strategy to improve the reproductive prognosis in young women.

The dissertation provides a new solution to the current problem of modern endocrinology – optimising the treatment of autoimmune thyroid pathology in patients of reproductive age. A significant impact of combined treatment, including levothyroxine medications at doses of 25-50 µg/day for subclinical hypothyroidism and 1.6 µg/kg/day for overt hypothyroidism, myoinositol at a dose of 2000 mg/day, 6000 IU of cholecalciferol for established deficiency and 4000 IU for insufficiency over a period of three months with subsequent reduction of cholecalciferol dose to 2000 IU after achieving the target level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in the blood of 30 ng/ml or higher, and selenium 200 µg/day was substantiated. The proposed treatment course was pathogenetically justified, effective; it provided an appropriate corrective effect on the altered parameters of metabolic, hormonal, and immune status. During the treatment, the level of ATPO decreased 3,5 times ( $p < 0.001$ ), ATTG decreased 4,6 times ( $p < 0.001$ ), TSH level decreased to the recommended target range of  $< 2,5$  mIU/L ( $p < 0.001$ ); estradiol level increased by 1,2 times ( $p < 0.001$ ), progesterone by 1,5 times ( $p < 0.001$ ); FSH level decreased by 1,5 times ( $p < 0.001$ ), prolactin level decreased by 1,4 times ( $p < 0.001$ ), AMH level did not decrease significantly, indicating the possibility of long-term preservation

of ovarian reserve in women with autoimmune thyroiditis. On the background of treatment the compensation of both hydrocarbon and lipid exchanges. A positive trend in cytokine status was revealed. The level of TNF- $\alpha$  decreased by 4 times, IL-6 by 3.1 times, IL-17 by 2.6 times, IL-23 by 1.6 times, compared to the initial level in dynamics after 6 months. It was found that the manifestations of anxiety and depressive syndrome decreased by 44.50 % after the prescribed therapy.

*Scientific novelty of the obtained results.* In the dissertation, based on the results of a comprehensive examination of reproductive-aged women with autoimmune thyroiditis, the influence of autoimmune dysfunction of the thyroid gland on reproductive function was assessed for the first time, taking into account the results of anamnestic, clinical, and laboratory characteristics and establishing correlations between thyroid status, sex hormones, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels, and metabolic changes associated with the disease. It was demonstrated that hypothyroidism of the thyroid gland leads to progressive elevation of gonadotropin hormones and decreased estradiol levels, which is a precondition for reducing the functional ovarian reserve; it is confirmed by decreased anti-Müllerian hormone concentration.

The levels of pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 were investigated in reproductive-aged women with autoimmune thyroiditis and different functional states of the thyroid gland for the first time. Correlations between cytokine levels, 25(OH)D level, and thyroid status were established.

The scientific work also included the first evaluation of the psycho-emotional state of reproductive-aged women with autoimmune thyroiditis.

The first proposed treatment course for women of reproductive age with autoimmune thyroiditis includes the administration of levothyroxine medications at doses of 25-50  $\mu\text{g}/\text{day}$  for subclinical hypothyroidism and 1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  for overt hypothyroidism, myoinositol at a dose of 2000 mg/day, 6000 IU of cholecalciferol for established deficiency and 4000 IU for diagnosed insufficiency of vitamin D, over a period of three months, with subsequent reduction of cholecalciferol dose to

2000 IU after achieving the target level of 25(OH)D in the blood of 30 ng/ml or higher, and selenium 200 µg/day. This treatment course provided an appropriate corrective effect on the altered parameters of metabolic, hormonal, and immune status.

A predictive model for hormonal disorders leading to an unfavorable reproductive prognosis in women with autoimmune thyroiditis was developed for the first time, based on triggering factors and important laboratory data.

*Practical significance of the obtained results.* Based on a deep understanding of the clinical-pathogenetic, metabolic, and hormonal characteristics of autoimmune thyroiditis in reproductive-aged women with vitamin D deficiency, the diagnostic algorithm has been improved; it should include comprehensive investigations to determine AMH levels and thyroid gland function to identify the relationship between ovarian reserve and thyroid gland function.

The developed model for predicting hormonal disorders and unfavourable reproductive prognosis in autoimmune thyroiditis allows identifying predisposing factors (smoking, frequent respiratory diseases, genetic predisposition to thyroid gland and autoimmune diseases, anxiety and depressive syndrome) contributing to the development and progression of the disease, as well as laboratory indicators (TSH, ATPO, ATG, 25(OH)D, AMH, LDL-C, HDL-C) that significantly affect the unfavourable reproductive prognosis in women of reproductive age.

Based on the obtained results of the clinical and laboratory examination of women, it is proposed to include myoinositol medications and correction of vitamin D deficiency in the main treatment of autoimmune thyroiditis, in addition to levothyroxine and selenium. The effectiveness of therapy based on dynamic changes in clinical and laboratory parameters has been demonstrated.

The research results have been implemented in scientific research and learning process of Department of Internal Medicine № 1 at I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of Endocrinology with a course of postgraduate education at Vinnytsia National Medical University M. I. Pirogov,

Department of Endocrinology at Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Clinical Immunology, Allergology, and Endocrinology at Bukovinian State Medical University, Department of Endocrinology at Danylo Halytsky Lviv National Medical University, and in treatment process of Communal Nonprofit Enterprise “Ternopil Regional Clinical Hospital”, Communal Nonprofit Enterprise “Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center of Vinnytsia Regional Council”, Communal Nonprofit Enterprise “Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council”, Regional Municipal Non-Commercial Enterprise “Chernivtsi Regional Endocrinology Center”.

*Keywords:* autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyroid status, carbohydrate metabolism, insulin resistance, reproductive system, anti-Müllerian hormone, prolactin, cytokine status, vitamin D, myo-inositol, selenium, prognosis, mathematical model, correlation relationships.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

*Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:*

1. Pasyechko N, Kulchinska V, Naumova L. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;6(16):471-477. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385>

2. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Наумова ЛВ, Крицький ТІ, Євстратєва ЮВ. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;4(72):70-77. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-70>

3. Pasyechko N, Naumova L, Krytskyu T, Kulchinska V. Successful treatment of a prolactinoma (case report). Georgian medical news. 2019;2(287):26-29. PMID: 30958283. **(SCOPUS)**

4. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Кадубець СВ. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):443-447. DOI: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241525

5. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Тривога та депресія у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(3):157-162. DOI: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163

6. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Цитокіновий статус у жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:146-151. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13508

7. Pasyechko NV, Kulchinska VM. The effect of the combined use of myoinositol, vitamin D and selenium on the cytokine status in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(3):188-193. DOI: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1270 **(SCOPUS)**

8. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:103-107. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13900

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

9. Кульчінська ВМ. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та рівня тиреотропного гормону у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом. В: Матеріали LXIII науково-практичної конференції Здобутки



клінічної і експериментальної медицини; 12 червня 2020 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 24.

10. Кульчінська ВМ. Корекція вітаміну D та тиреоїдний статус у молодих жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом, які планують вагітність. В: Матеріали зб. тез наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. Двадцять Данилевські читання; 4-5 березня 2021 р.; Харків. Харків; 2021. с. 152-153.

11. Kulchinska V. Relationship between vitamin D and thyroid status in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and TPO-Ab +. In: Endocrine Abstracts. 23rd European Congress of Endocrinology (Online); 22-26 May 2021; Bristol. Bristol; 2021. 73 AEP571. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP571 .

12. Кульчінська ВМ. Вплив міоїнозиту на інсулінорезистентність у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 11 червня 2021 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 34-35.

13. Pasyechko N, Kulchinska V. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency. In: Endocrine Abstracts. 24rd European Congress of Endocrinology; 21-24 May 2022; Milan. Milan; 2022. 81 EP1068. DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068.

14. Кульчінська ВМ. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем вітаміну D та тиреоїдним статусом у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. In: Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference The latest implementation of technologies in education; 21-23 November 2022; Munich. Munich; 2022. p. 221-222.

15. Кульчінська ВМ, Білозецька ХІ. Забезпеченість вітаміном D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. In: Abstracts of IV

International Scientific and Practical Conference Actual problems of practice and science and methods of their solution; 31 January-02 February 2022; Milan. Milan; 2022. p. 307-308.

16. Кульчінська ВМ. Тривожно-депресивний синдром у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 13-15 квітня 2022 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 23.

17. Кульчінська ВМ. Застосування міоїнозиту та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 9 червня 2022 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 19-20.

18. Kulchinska V.M. Mathematical model of forecasting hormonal disorders on the background of autoimmune thyroiditis. In: Abstracts of LII International Scientific and Practical Conference Innovations and Problems in science; 22-23 May 2023; Manchester. Manchester; 2023. p. 49-51.

19. Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В: Зб. тез доповідей 83 Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023; 25-26 травня 2023 р.; Запоріжжя. Запоріжжя; 2023. с. 29-30.

## ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	22
Вступ	24
Розділ 1 Аутоімунні тиреоїдні розлади у жінок репродуктивного віку та можливі шляхи їх корекції (огляд літератури)	32
1.1 Тиреоїдні розлади у жінок репродуктивного віку. Особливості впливу гормонів щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки	32
1.2 Сучасні уявлення про аутоімунні захворювання щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку	35
1.3 Субклінічний гіпотиреоз та вагітність	41
1.4 Роль вітаміну D в патогенезі розвитку аутоімунного тиреоїдиту	50
1.5 Роль інозитолів у менеджменті аутоімунних розладів щитоподібної залози	53
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	59
2.1 Дизайн дослідження, клінічна характеристика обстежених груп	59
2.2 Методи дослідження	64
Розділ 3 Клініко-лабораторна характеристика жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	73
3.1 Характеристика клініко-антропометричних даних та антропометричних показників у групах обстежених жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	73
3.2 Функціональний стан щитоподібної залози та гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	85

3.3	Вуглеводневий та ліпідний обмін у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом	92
3.4	Оцінка рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	96
3.5	Цитокіновий статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	100
3.6	Тривога і депресія у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	102
Розділ 4	Ефективність комплексного лікування жінок репродуктивного віку з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози	110
4.1	Корекція гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів	110
4.2	Корекція вітаміну D у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом	129
4.3	Динаміка змін показників цитокінового статусу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	134
4.4	Ефективність застосованої терапії на афективну сферу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	139
Розділ 5	Прогнозування виникнення гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті	145
5.1	Загальні принципи побудови регресійних моделей	145
5.2	Регресійний аналіз виникнення гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті	149
5.3	Верифікації регресійної моделі прогнозованого ризику гормональних порушень у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом	153

Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів дослідження.	161
Висновки	184
Практичні рекомендації	188
Список використаних джерел	190
Додатки	225

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АМГ – антимюллерів гормон

АТА – Американська тиреоїдна асоціація

АТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази

АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

ГТ – гіпотиреоз

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

КА – коефіцієнт атерогенності

КАФ – кількість антральних фолікулів

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ОЖ – ожиріння

ОС – окружність стегон

ОТ – окружність талії

ПЛ – пролактин

ПМЦ – порушення менструального циклу

ПРГПАТ – прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті

СКГ – субклінічний гіпотиреоз

СКХ – сечокам'яна хвороба

СПВЯ – синдром передчасного виснаження яєчників

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

СРБ – С-реактивний білок  
Т3в – трийодтиронін вільний  
Т4в – тироксин вільний  
ТГ – тригліцериди  
ТРГ – тиреотропін-рилізинг-гормон  
ТТГ – тиреотропний гормон  
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон  
ХГ – хвороба Грейвса  
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат  
ЩЗ – щитоподібна залоза  
25(ОН)D – холекальциферол  
Ас – точність  
HADS – Госпітальна шкала тривоги і депресії  
HbA1c – глікований гемоглобін  
НОМА-IR – інсулінорезистентність  
IL-17 – інтерлейкін -17  
IL-23 – інтерлейкін -23  
IL-6 – інтерлейкін-6  
ROC аналіз – Receiver Operating Characteristic  
Se – чутливість  
Sp – специфічність  
TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин- $\alpha$

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Захворювання щитоподібної залози на сьогодні продовжують займати провідне місце у структурі патології ендокринної системи і залишаються однією з найбільш актуальних проблем суспільства [1, 2].

Серед усієї тиреоїдної патології провідне місце займають аутоімунні тиреопатії. Щитоподібна залоза сприйнятлива до аутоімунних процесів внаслідок дії екзо- та ендогенних чинників на тлі генетичної схильності [13].

Поширеність аутоімунного тиреоїдиту в Україні за останні 10 років зросла на 68 %, а в перерахунку на 100 тис. населення – на 82 %. Схожа тенденція збережеться й у наступні роки, оскільки за останнє десятиліття відзначають неухильне збільшення поширеності аутоімунних уражень щитоподібної залози [23, 24, 185, 233, 234].

Поширеність гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку коливається від 2 % до 4 %, субклінічного гіпотиреозу – від 4 % до 8 %. У цій віковій групі аутоімунне захворювання щитоподібної залози є найпоширенішою причиною гіпотиреозу [29, 233].

Наявність тісного функціонального взаємозв'язку тиреоїдної та репродуктивної систем сприяє високій ймовірності виникнення поєднаних порушень. Гонадотропні гормони гіпофізу та нормальне функціонування щитоподібної залози забезпечують фізіологічний розвиток статевої системи. Статева система, в свою чергу, впливає на стан щитоподібної залози, що підтверджується змінами її функції, починаючи від періоду статевого дозрівання у дівчат, у жінок під час вагітності, післяпологовий період та період лактації [4, 5, 9, 13].

Аутоімунний тиреоїдит негативно впливає на репродуктивну систему жінки. У пубертатний період призводить до порушень фізичного розвитку та менструальної функції; у жінок репродуктивного віку може бути причиною



неплідності; у вагітних жінок провокує невиношування, передчасні пологи, відшарування плаценти, прееклампсію; у післяпологовий період може спричиняти виникнення післяпологового тиреоїдиту у матері та викликати патологію плода, в першу чергу чинить негативний вплив на розвиток його центральної нервової системи та віддалені несприятливі психоневрологічні зміни [14, 15, 17, 18].

Проте, було б некоректно оцінювати негативний вплив аутоімунного тиреоїдиту лише через порушення функції щитоподібної залози. Існують твердження, що аутоімунні тиреопатії можуть спричиняти ураження яєчників аутоімунного характеру, що у подальшому призводить до передчасної яєчкової недостатності та сприяє розвитку раннього клімаксу [57].

Саме зі значною розповсюдженістю тиреоїдної патології пов'язана доцільність визначення показників ТТГ та титрів антитиреоїдних антитіл всім жінкам дітородного віку. При плануванні вагітності цільовий рівень ТТГ встановлено не більше за 2,5 мМО/л, що значно нижче верхньої межі референтних значень норми даного показника, встановленої лабораторіями [98, 154].

Дефіцит вітаміну D – це актуальна проблема сьогодення, яка має значні клінічні наслідки. Наукові джерела свідчать, що знижене забезпечення вітаміном D пов'язане із виникненням та прогресуванням аутоімунної патології [116, 118, 197, 124, 125, 128].

Проблема дисфункції репродуктивної системи на тлі тиреоїдної патології викликає занепокоєння у всьому світі та залишається перспективною для подальших наукових досліджень. З огляду на актуальність проблематики, наслідків, які веде за собою аутоімунний тиреоїдит у пацієнтів репродуктивного віку, оптимізація діагностичних алгоритмів, створення математичних моделей прогнозування несприятливого перебігу захворювання та персоналізованого лікування дозволить забезпечити більш якісну прегравідарну підготовку, нормальний перебіг

вагітності, народження здорової дитини та тривале збереження репродуктивного потенціалу жінки.

**Зв'язок роботи із науковими планами, програмами.** Дисертація є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0118U000361). Дисертантка є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування тиреоїдної аутоімунної патології у жінок репродуктивного віку на підставі отриманих наукових даних про особливості гормонально-метаболічних та імунологічних змін, удосконалити діагностику та прогнозування гормональних порушень на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити тиреоїдний статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом та його вплив на репродуктивну функцію жінки, метаболічний статус та психо-афективну сферу.
2. Встановити вміст вітаміну D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом та його кореляцію з тиреоїдним статусом.
3. Провести оцінку імунозапальних маркерів у жінок репродуктивного віку з різним функціональним станом щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту та встановити їх взаємозв'язок з показниками тиреоїдного статусу та рівнем вітаміну D
4. Розробити алгоритм диференційованого підходу до лікування пацієнок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом та оцінити його ефективність.

5. Розробити модель прогнозування гормональних порушень, що призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.

*Об'єкт дослідження:* аутоімунний тиреоїдит, еутиреоз, субклінічний гіпотиреоз, маніфестний гіпотиреоз, вітамін D статус, гормональні порушення у жінок репродуктивного віку.

*Предмет дослідження:* клініко-лабораторні чинники (гормональний гомеостаз, метаболічні порушення, дефіцит та недостатність вітаміну D, маркери запальної відповіді, стан психо-емоційної сфери) у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (вивчення скарг, анамнезу, даних об'єктивного обстеження), антропометричні (визначення індексу маси тіла, обводу талії, окружності стегон, ОТ/ОС), біохімічні (визначення рівня глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності), імунохімічні (визначення рівня тиреотропного гормону, тироксину вільного, трийодтироніну вільного, антитіл до тиреопероксидази, антитіл до тиреоглобуліну), метод імуноферментного аналізу (визначення рівня 25(OH)D; прозапальних цитокінів: TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23; інсуліну, оцінка рівня гонадотропних та стероїдних гормонів, оваріального резерву: антимюллерів гормон, інструментальні (УЗД ЩЗ), соціологічні (визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS)), статистичні (параметричні і непараметричні методи, застосування кореляційного та регресійного аналізу, ROC-аналіз).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі на підставі результатів проведеного комплексного обстеження жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом вперше проведено оцінку впливу дисфункції щитоподібної залози аутоімунного генезу на репродуктивну функцію на тлі дефіциту вітаміну D із врахуванням

результатів анамнестичних, клінічних та лабораторних характеристик та із встановленням взаємозв'язків між тиреоїдним статусом, статевими гормонами, рівнем 25(OH)D та метаболічними змінами, які виникають при прогресуванні захворювання. Доведено, що із прогресуванням гіпофункції щитоподібної залози відбувається прогресуюче підвищення гонадотропних гормонів та зниження естрадіолу, що є передумовою зниження функціонального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону.

Вперше досліджено рівні прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом та різним функціональним станом щитоподібної залози з метою встановлення взаємозв'язків між показниками цитокінового ряду, рівнем 25(OH)D, тиреоїдним статусом.

У роботі вперше проведена оцінка психо-емоційного стану жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. Виявлено, що у 29,94 % жінок з аутоімунною тиреоїдною патологією присутній тривожний синдром, у 10,20 % – депресивний синдром, а 9,2 % обстежених мали коморбідний тривожний та депресивний синдроми.

Вперше було запропоновано схему лікування жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, яка включала призначення препаратів левотироксину при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, препарату міоїнозитулу у дозі 2000 мг/добу, препарату холекальциферолу 6000 МО при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше та селену 200 мкг/добу, що дозволило забезпечити відповідний коригуючий вплив на змінені параметри метаболічного, гормонального та імунного статусу.

Вперше розроблено модель прогнозування гормональних порушень, що призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом на основі тригерних факторів та важливих лабораторних даних та проведено оцінку якості даної моделі.

**Практичне значення одержаних результатів.** На основі поглиблених розумінь про клініко-патогенетичні, метаболічні, гормональні особливості перебігу аутоімунного тиреоїдиту у жінок репродуктивного віку на тлі дефіциту вітаміну D вдалось покращити діагностичний алгоритм, який повинен включати комплексні дослідження з визначенням рівня АМГ та тестування функції щитоподібної залози для виявлення зв'язку між резервом яєчників та функцією ЩЗ.

Побудована модель прогнозування гормональних порушень та несприятливого репродуктивного прогнозу при аутоімунному тиреоїдиті дозволяє розуміти провокуючі фактори, які сприяють виникненню та прогресуванню захворювання та лабораторні показники, які достовірно впливають на несприятливий репродуктивний прогноз у жінок репродуктивного віку.

На підставі отриманих результатів клініко-лабораторного обстеження жінок запропоновано включати до основного лікування аутоімунного тиреоїдиту, окрім препаратів левотироксину і селену, препарати міоїнозитулу та проводити корекцію дефіциту вітаміну D. Доведено ефективність терапії на основі динамічних змін клініко-лабораторних параметрів.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр».

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського

національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною та завершеною науковою працею здобувача. Автором здійснено патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових літературних джерел, розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, визначено мету і завдання дослідження, методи їх реалізації. Спільно із науковим керівником визначено напрямки проведення наукових досліджень, розроблено методологію та дизайн дослідження.

Автором самостійно виконано клінічні обстеження хворих, здійснено підбір матеріалу для клініко-лабораторних досліджень, проведено інтерпретацію отриманих результатів дослідження, здійснено оцінку запропонованого лікувального алгоритму, проаналізовано комп'ютерну базу даних, виконано їх статистичну обробку, написано всі розділи дисертації, здійснено висвітлення отриманих результатів наукового дослідження на наукових форумах та в періодичних виданнях. Спільно із науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднені на підсумкових LXIII, LXIV, LXV науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020, 2021, 2022); 23rd European Congress of Endocrinology (Bristol, 2021); 24rd European Congress of Endocrinology (Milan, 2022); науково-практичній конференції з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» Двадцяті Данилевські читання (Харків, 2021); XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених

(Тернопіль 2022), IV International Scientific and Practical Conference «The latest implementation of technologies in education» (Munich, 2022); LII International Scientific and Practical Conference «Innovations and Problems in science» (Manchester, 2023); науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (Запоріжжя, 2023).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 7 статей у фахових наукових виданнях України (1 індексується у наукометричній базі даних Scopus), 1 – в іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі даних Scopus, 11 публікацій у матеріалах з'їздів та конгресів (3 – за кордоном).

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 240 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 276 найменувань та додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями та 48 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 50 сторінках.

# РОЗДІЛ 1

## АУТОІМУННІ ТИРЕОЇДНІ РОЗЛАДИ У ЖІНОК

### РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ТА МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

#### (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Тиреоїдні розлади у жінок репродуктивного віку. Особливості впливу гормонів щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки

Тиреоїдна патологія на сьогодні продовжує займати провідне місце у структурі захворювань ендокринної системи і залишається однією з найбільш актуальних проблем суспільства [1]. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України, протягом останніх п'яти років кількість захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) збільшилась у 5 разів. Сукупність чинників зовнішнього середовища (віддалені наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, дефіцит йоду, хронічний стрес, нераціональне харчування з недостатністю надходження мікроелементів, супутня патологія) чинить вплив на захворюваність у різних регіонах [1, 2].

В Україні, станом на 1998 рік, захворюваність на рак щитоподібної залози становила 4,3 випадку на 100 тис. населення, а у 2016 році цей показник становив 8,0 випадку на 100 тис. населення [3]. Проте, поширеність неонкологічної тиреоїдної патології в Україні також продовжує зростати.

У категорії жінок раннього репродуктивного віку тиреоїдна захворюваність є однією з найбільш частих причин порушень репродуктивної системи. Наявність тісного функціонального взаємозв'язку тиреоїдної та репродуктивної систем сприяє високій ймовірності виникнення поєднаних порушень. Гонадотропні гормони гіпофізу та нормальне функціонування щитоподібної залози забезпечують фізіологічний розвиток статевої системи. Статева система, в свою чергу, впливає на стан щитоподібної залози, що підтверджується змінами її функції, починаючи від



періоду статевого дозрівання у дівчат, у вагітних жінок, у післяпологовий період та період лактації [4, 5, 6].

Частота поширення розладів менструального циклу становить від 40 до 64 %. Кількість жінок з порушеннями менструального циклу (ПМЦ) збільшується щорічно, при чому, це відбувається одночасно із підвищенням поширеності патології ЩЗ [6].

Регуляція репродуктивної функції здійснюється, в основному, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковою віссю, а концентрація тиреоїдних гормонів сприяє підтриманню стабільності гіпофізарно-оваріальної вісі. Саме тому, порушення концентрації тиреоїдних гормонів можуть спричинити передчасне або пізніє статеве дозрівання, розлади менструально-оваріального циклу, неплідність, викидні, а також викликати патології плода [7, 8]. Існує складна молекулярна взаємодія між гормонами, які беруть участь у функціонуванні тиреоїдної та репродуктивної систем [8, 9].

Вплив патології щитоподібної залози на менструальну та репродуктивну функції можна пояснити і метаболічними змінами, які порушують чутливість системи рецепторів до впливу гормонів на різних рівнях регуляції [7].

Як відомо, тиреотропний гормон є регулятором функції щитоподібної залози, а секрецію тиреотропного гормону контролює тиреотропін-релізінг гормон (ТРГ) гіпоталамуса. ТРГ впливає на функцію вісі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Проте, підвищена секреція ТРГ, як це спостерігається при маніфестному первинному гіпотиреозі, може опосередковано впливати на секрецію гонадотропін-релізінг гормону, оскільки він є потужним стимулятором секреції пролактину. Пролактин найбільш відомий своєю роллю в лактогенезі та регуляції менструального циклу, але він також впливає на секрецію гонадотропін-релізінг гормону гіпоталамуса. Механізми, що лежать в основі впливу гіперпролактинемії є складними та багатофакторними [10].

Тиреотропний гормон є глікопротеїном, який має спільну альфа-субодиницю з ЛГ і ФСГ. Експресія тиреотропін-релізінг гормону в ооцитах людини і гранульозних клітинах, а також наявність тиреоїдних гормонів у фолікулярній рідині підтверджує безпосередню роль щитоподібної залози у функції яєчників. Тиреоїдні гормони стимулюють проліферацію та зменшують апоптоз гранульозних клітин шляхом потенціювання ФСГ-опосередкованих шляхів виживання клітин [11]. Відповідно, деякі дослідження припускають, що ФСГ-опосередкована диференціація гранульозних клітин і преантральний розвиток фолікула посилюються через тиреоїд-опосередковану підвищену експресію рецептора ФСГ [12]. Скоординована гормональна регуляція яєчників має вирішальне значення для фолікулогенезу та продукції гонадних стероїдів.

Естрогени також чинять стимулюючий вплив на функцію щитоподібної залози за рахунок інтенсифікації синтезу тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці. Естрогени і тиреоїдні гормони можуть змінювати екскрецію тиреотропного гормону та пролактину, впливаючи на різні рівні регуляції утворення і секреції тиреотропін-релізінг гормону та специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофізу [13, 14, 15, 16].

Таким чином, чітко прослідковується багатогранність механізму впливу тиреоїдної патології на менструальну і репродуктивну функції жінки. Проте, зберігається певна відмінність в порушеннях репродуктивної системи, залежно від форми патології щитоподібної залози [17].

Порушення менструальної функції у йододефіцитному регіоні часто діагностується на тлі зниженої функції щитоподібної залози, що супроводжується дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи у цілому [15, 18]. Багато науковців стверджують, що розлади менструально-оваріального циклу часто є ускладненнями, які спричинені порушеннями функціонального стану ЩЗ [19, 20, 21].

Дані літературних джерел, які аналізують патогенетичні аспекти порушень менструальної функції при тиреопатіях представлені фрагментарно. Науковці, зазвичай, лише підтверджують, що у жінок з непліддям та захворюваннями щитоподібної залози найчастіше діагностують порушення менструальної функції такі, як олігоопсоменорею чи гіперполіменорею, дещо рідше – аменорею. Забезпечення ранньої діагностики та лікування виявлених порушень менструального циклу, а також компенсації діагностованих ендокринних порушень у пацієнток дітородного віку, дозволить знизити репродуктивні втрати [6, 22].

Отже, проблема неплідності на тлі дисфункції ЩЗ потребує подальшого вивчення для удосконалення практичних рекомендацій щодо якісної діагностики та тактики ведення такої категорії пацієнтів. Вивчення особливостей становлення порушень репродуктивної системи на тлі тиреоїдної патології у жінок з неплідністю, діагностики критеріїв різних клінічних варіантів поєднаних порушень є надзвичайно важливими складовими актуальної проблематики, як у ендокринології, так і у акушерстві та гінекології.

## 1.2 Сучасні уявлення про аутоімунні захворювання щитоподібної залози у жінок репродуктивного віку

Провідні тиреоїдологи світу відмічають невинне зростання захворюваності на тиреопатії [23, 24, 25, 26]. У групі органоспецифічних аутоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) найпоширенішим є хронічний аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який визначається наявністю циркулюючих антитиреоїдних антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ). Дані літературних джерел свідчать про прогресуюче зростання захворюваності на аутоімунний тиреоїдит [27]. До прикладу, в Україні захворюваність на АІТ зросла за останні 10 років близько на 68 %, а в

перерахунку на 100 тисяч населення – на 82 % [24]. Останнім часом спостерігається тенденція до зростання захворюваності серед жінок репродуктивного віку, і саме аутоімунний тиреоїдит є найчастішою причиною дисфункції щитоподібної залози у цій віковій категорії. Частота клінічно виражених форм аутоімунного тиреоїдиту становить 1 %, а субклінічний гіпотиреоз та циркулюючі антитіла до тиреоїдної пероксидази діагностують близько у 10-15 % здорових осіб [25, 27].

Щодо етіології виникнення аутоімунного тиреоїдиту, протягом останніх років активно досліджується взаємозв'язок імунної системи та функціонального стану щитоподібної залози [28, 29, 30, 31]. Наукові джерела свідчать, що ураження тиреоцитів при аутоімунному тиреоїдиті відбувається як наслідок впливу комплементфіксуючих антитіл до тиреоїдної пероксидази. Це підтверджується відсутністю кореляційних зв'язків між рівнем антитіл до тиреоглобуліну у пацієнтів з АІТ, клінічними проявами захворювання, а також ступенем активації комплементу (відмічався рівень мембраноатакуючого комплексу комплементу у крові). Окрім цього, патофізіологічні зміни, які відбуваються при АІТ у ЩЗ не органоспецифічні. Вони також призводять до метаболічних, морфологічних і функціональних змін в діяльності інших органів і систем організму [29].

Дані наукових джерел стверджують, що АІТ – це генетично зумовлений процес. Про це засвідчують результати багаторічних спостережень за моно- та дизиготними близнюками у різних країнах [32, 33]. Сучасні дослідження виявили, що хромосоми 2 (2q33), 6 (6p21), 8 (8q24), 12 (12q22), 13 (13q32) мають локуси, які асоціюються з аутоімунним тиреоїдитом. Значне місце у виникненні АІТ належить поліморфізму генів інгібіторів активації Т-лімфоцитів CTLA-4 та PTPN22 [34,35,36,37]. Про вплив генетичних факторів засвідчує зв'язок АІТ і антигенів HLA-системи. Відомо про поєднання АІТ із генами HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR5; поєднання гіпертрофічної форми із генами HLA-DR5, асоціацію атрофічної

форми з генами HLA-DR3, а також HLA-B8. HLA DQw7 – маркер найбільш суттєвого ризику розвитку АІТ по спадковості. Існує теорія, яка свідчить про можливість успадкування специфічних клонів Т-лімфоцитів, які здатні вступати в дію із власними антигенами щитоподібної залози [34, 35, 36, 37, 38].

Значну роль у патогенезі аутоімунного процесу у щитоподібній залозі займають цитокіни, рівень яких суттєво підвищується в процесі імунopatологічних реакцій. Зокрема, прозапальні цитокіни безпосередньо впливають на утворення тиреоїдних гормонів клітинами щитоподібної залози [39, 40, 41].

Цитокіни активують продукцію хемокінів (до прикладу CCL2, CXCL10), які, в свою чергу, активують Т-лімфоцити, і цим самим зумовлюють ступінь важкості гіпотиреозу. Якщо ж субпопуляція Т-хелперів 1-го типу (Th1) викликала лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ, то продукція ІЛ-2, інтерферону- $\alpha$ , фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-1b, сприяє деструкції клітин щитоподібної залози шляхом апоптозу і розвитку аутоімунного тиреоїдиту [41, 42].

Проведені за останні роки дослідження продемонстрували наявність прозапальних факторів реагентів ІЛ1 $\alpha$ , ІЛ1 $\beta$ , ІЛ2, ІЛ4, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ10, ІЛ12, ІЛ13, ІЛ14, TNF $\alpha$  та IFN $\gamma$  у фолікулярних клітинах щитоподібної залози.

Останні розробки на молекулярному рівні революціонізували розуміння основних клітинних компонентів імунної системи, які визначають долю імунної відповіді. Ці методи виявили наявність різних підмножин лімфоцитів, кожна з яких має певну функцію, специфічні маркери клітинної поверхні, профілі цитокінів і диференційовані вимоги до розвитку [27, 43].

Результати дослідження Fatemeh Esfahanian et al. продемонстрували значне підвищення рівня ІЛ-17 у сироватці пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, що свідчить про суттєву роль цього цитокіну в патогенезі аутоімунного захворювання [44].

Подібним чином підвищені рівні ІЛ-17 та ІЛ-23 у сироватці крові були виявлені у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом порівняно із хворобою Грейвса [45]. Ці результати підтверджують важливу роль ІЛ-17 та ІЛ-23 у патогенезі аутоімунного тиреоїдиту. Тим не менш, деякі дослідники вважають, що активність прозапальних інтерлейкінів залежить від стадії захворювання [45], а інші припускають змішану відповідь Th17 і Th1 при аутоімунному тиреоїдиті, а не одну з них [46].

У дослідженні Z. Yu et al. повідомляється, що ІЛ-10 відіграє вирішальну роль у сприйнятливості до аутоімунного тиреоїдиту [47]. Мета-аналіз проведений J. H. Jung et al. показує, що ІЛ-10 сприяє розвитку АІТ. Було виявлено значні зв'язки між поліморфізмом ІЛ10-1082 G/A та АІТ. Проведено мета-аналіз гаплотипів ІЛ-10 і визначено, що гаплотип ІЛ10 АТА був пов'язаний із сприйнятливістю до АІТ. Асоціації поліморфізму ІЛ10 з АІТ залежали від етнічної приналежності та результату, який може бути наслідком відмінностей у частоті алелів поліморфізму ІЛ10 серед різних етнічних груп. Асоціації між поліморфізмом ІЛ10 і ризиками АІТ, які спостерігаються в цьому мета-аналізі, припускають, що ІЛ10 може відігравати певну роль у сприйнятливості до АІТ [48].

У дослідженні L. Siemińska et al. було виявлено, що аутоімунний тиреоїдит характеризується підвищеним виробленням ІЛ-6, а при дослідженні взаємозв'язку між рівнем ІЛ-6, лептином та адипонектином, не було виявлено прямої залежності між їх рівнями в сироватці крові. Кореляції між ТТГ і лептином, продемонстровані в цьому дослідженні, підкреслюють необхідність проведення майбутніх досліджень [49].

Дослідження S. Z. El-Shenawy et al. показало значне підвищення рівня ІЛ-6 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, порівняно з контрольною групою [50]. Крім того, R. C. Marchiori et al. показали, що рівень ІЛ-6 підвищений у пацієнтів з декомпенсованим гіпотиреозом на тлі АІТ і поступово зменшується після лікування [51].

Похожі результати підтверджує дослідження S. H. A. Al-Hindawi. Дослідники підтвердили значне підвищення рівня IL-6 і СРБ при гіпотиреозі аутоімунного генезу ( $P < 0,01$ ), що свідчить про вплив аутоімунного захворювання щитоподібної залози на маркери запалення [52].

Слід зазначити, що багато дослідників вказують на те, що інші клітини імунної системи (такі як Th1, Th2, регуляторні) також беруть участь у патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Таким чином, необхідні подальші дослідження для з'ясування участі різних субпопуляцій Т-клітин та їх цитокінів у патогенезі захворювання.

При дослідженні впливу функції щитоподібної залози при аутоімунному тиреоїдиті на репродуктивне здоров'я жінки доведено, що явна дисфункція щитоподібної залози призводить до порушень менструального циклу, проблем з фертильністю та ускладнень вагітності. Наявність антитиреоїдних антитіл, навіть в умовах еутиреозу, може негативно вплинути на фертильність і репродуктивний результат, створюючи цитотоксичне середовище, яке пошкоджує дозріваючий ооцит, знижуючи його якість і потенціал запліднення. Аутоімунний тиреоїдит пов'язаний з деякими причинами безпліддя (оваріальним та ідіопатичним) і з деякими несприятливими наслідками вагітності, такими як викидні, особливо при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій [53].

Дослідження A. Samsami et al. показало, що у жінок з позитивним АТПО, рівень антимюллерового гормону і кількість антральних фолікулів значно нижчий, ніж у жінок з негативним АТПО. Інший предиктор оваріального резерву, ФСГ, був вищим у групі з позитивним АТПО, але різниця між групами була несуттєвою [54].

Що стосується зв'язку між рівнем АМГ і віком, то не було суттєвої різниці між групами у жінок, молодших 35 років, але у жінок віком 35 років і старших рівні цього гормону були значно нижчими в групі з позитивним АТПО [55, 56, 57].

Подібним чином, КАФ (кількість антральних фолікулів), ще один критерій оваріального резерву, був значно нижчим у жінок з АТПО в обох вікових групах. Проте, рівень АМГ є більш надійним предиктором оваріального резерву [58]. Різниця між групами в рівні ФСГ була несуттєвою, можливо, тому, що жінки в вибірці не досягли менопаузи, і всі вони мали регулярні менструальні цикли. Два дослідження, опубліковані в 2016 і 2018 роках щодо резерву яєчників у дівчаток-підлітків, показали, що АІТ не впливає на рівень АМГ у сироватці крові [55, 56]. Аутоімунне ураження яєчників розвивається протягом більшого періоду часу, тому в підлітковому віці практично не виявляється.

Нещодавнє поздовжнє дослідження показало, що жінки з низьким оваріальним резервом мали вищі рівні АТПО, і що ці рівні зросли протягом 12-річного періоду спостереження. Ці автори також виявили прогресуюче підвищення рівня АТПО з часом [57].

Комплексні проспективні дослідження з визначенням рівня АМГ і тестуванням функції щитоподібної залози роблять важливим виявлення зв'язку між резервом яєчників і функцією щитоподібної залози.

Дослідження А. Seungdamrong et al. довело, що підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) під час вагітності може бути пов'язане з викиднем, передчасними пологами та несприятливими перинатальними наслідками [58]. Таким чином, жінкам з непліддям призначають препарати левотироксину, щоб підтримувати рівень ТТГ нижче 2,5 мМО/л [59]. Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль у імплантації та впливають на перебіг вагітності [60]. Аутоімунітет щитоподібної залози є найпоширенішою причиною гіпотиреозу і однією із головних причин, які провокують несприятливі репродуктивні результати [61].

Ендокринне товариство рекомендує оцінити функцію щитоподібної залози у жінок з безпліддям ще до вагітності для досягнення рівня ТТГ



нижче 2,5 мМО/л. Ці рекомендації ґрунтувалися на результатах великого дослідження на ранніх термінах вагітності, яке показало, що жінки з негативними антитілами до ТПО з рівнем ТТГ у першому триместрі понад 2,5 мМО/л, але нижчим за 5,0 мМО/л, мали вищу частоту викиднів порівняно з жінками з рівнем ТТГ менше 2,5 мМО/л. Жінки в цьому дослідженні не були неплідними і завагітніли без лікування. Оцінку функції щитоподібної залози проводили на ранніх термінах вагітності, а не до зачаття. Незважаючи на це, було рекомендовано проводити преґравідарний скринінг жінок із непліддям на дисфункцію щитоподібної залози та проводити лікування субклінічного гіпотиреозу за допомогою левотироксину при рівні ТТГ понад 2,5 мМО/л [59, 62].

В останні роки зростаючий інтерес до впливу аутоімунного тиреоїдиту на репродуктивну функцію жінки став поштовхом до нових досліджень та потребує більш детальних досліджень на патофізіологічному рівні.

### 1.3 Субклінічний гіпотиреоз та вагітність

Як було зазначено, нормальна функціональна діяльність щитоподібної залози є надзвичайно важливою для успішного зачаття та вагітності [63].

Дані літературних джерел свідчать, що у жінок із явним гіпотиреозом та концентрацією ТТГ > 15 мМО/л діагностують високу частоту нерегулярних менструацій (68 %) порівняно з еутиреоїдними жінками, у яких частота порушень менструального циклу 12 % [64]. На відміну від маніфестного гіпотиреозу, де більшість доказів підтверджує зв'язок із підвищеним ризиком непліддя, дані щодо субклінічного гіпотиреозу представлені нечітко.

Проспективне дослідження К. Порре et al., яке було проведено на 538 жінках показало, що середній рівень ТТГ був статистично вищим у жінок з непліддям, порівняно з контрольною групою, проте, ця різниця не була клінічно значущою. Крім того, дослідження не виявило достовірної різниці у

поширеності ТТГ > 4,2 мМО/л у групі жінок з непліддям у порівнянні з контрольною групою [65].

Подібним чином, поперечне дослідження S. R. Lincoln et al. проаналізувало сироватки 704 жінок, які проходили лікування безпліддя, і виявило лише 16 з підвищеним рівнем ТТГ (2,3 %), що аналогічно загальному показнику населення [66]. Більше того, проспективне когортне дослідження T. C. Plowden et al. показало, що серед здорових фертильних жінок, які в анамнезі мали викидні, рівень ТТГ  $\geq 2,5$  мМО/л не асоціювався з фертильністю, викиднями або живонародженням [67].

Однак інші дослідники припускають, що субклінічний гіпотиреоз є більш розповсюдженим (від 0,7 % до 10,2 %) у безплідних жінок (особливо коли вони мають розлади менструально-оваріального циклу) [68].

Наприклад, ретроспективне дослідження M. Abalovich, проведене на 394 жінках, виявило значно вищий рівень захворюваності на субклінічний гіпотиреоз (13,9 %) у жінок з непліддям, порівняно з контрольною групою (3,9 %) [69].

Крім того, Датське дослідження, проведене на сільському населенні з поперечним перерізом та із використанням біохімічних результатів і опитувальника, продемонструвало, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з високим ризиком непліддя [70].

Загалом, дані, що оцінюють вплив субклінічного гіпотиреозу на фертильність обмежені через нечіткість визначення субклінічного гіпотиреозу (різні норми рівня ТТГ) та відсутність адекватних контрольних груп.

У 2015 році Американське товариство репродуктивної медицини виявило недостатньо доказів, щоб зробити висновок про те, що субклінічний гіпотиреоз пов'язаний з безпліддям [71].

У великому проспективному дослідженні В. М. Casey, в якому брали участь > 16 000 вагітних жінок, у кого діагностовано субклінічний гіпотиреоз,

виявлено значно вищий ризик передчасного відшарування плаценти та пологів у порівнянні із жінками з еутиреозом. Окрім цього, у новонароджених від матерів із субклінічним гіпотиреозом була значна частка поширення респіраторного дистрес-синдрому [72].

Наукові дослідження, де під спостереженням перебували вагітні жінки із субклінічним гіпотиреозом або із еутиреозом, також довели вплив субклінічного гіпотиреозу на викидні [73, 74], передчасні пологи [75], гестаційний діабет [76], гестаційну гіпертензію [77, 78], еклампсію [77], передчасний розрив плаценти [73], внутрішньоутробне обмеження росту [79] та низьку вагу при народженні [80].

Позитивний титр антитиреоїдних антитіл, як свідчать наукові джерела, діє синергічно із підвищеними концентраціями ТТГ та підвищує ризик ускладнень вагітності. Нещодавно проведене проспективне китайське дослідження підтвердило, що у вагітних жінок з підвищеним рівнем ТТГ у 3,4 рази частіше траплялися викидні у порівнянні з жінками з еутиреозом, і цей ризик був вищим у 3 рази при наявності позитивного рівня АТПО [81].

Ще інші два великих проспективних дослідження в США [82] та Фінляндії [83, 84] не підтвердили взаємозв'язку між субклінічним гіпотиреозом та результатами вагітності. Мета-аналіз, у якому провели оцінку 18 когортним дослідженням, дослідив, що у вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом втрата вагітності зустрічається у 2,0 рази частіше, а також у 2,6 рази частіше зустрічаються мертвонародження при порівнянні з еутиреоїдними жінками. У них також був вищий ризик відшарування плаценти [85].

Відомо, що тиреоїдні гормони матері необхідні для плода до того часу, поки його власна щитоподібна залоза не почне функціонувати на 14-16 тижні вагітності [86, 87, 88].

Результати рандомізованого дослідження J. Henrichs et al., у якому проводили антенатальний скринінг щитоподібної залози, та при виявленні

субклінічного гіпотиреозу або ізольованої гіпотироксинемії призначали лікування левотироксином, дослідили, що лікування не вплинуло на коефіцієнт інтелекту (IQ) потомства [89].

З того часу кілька досліджень повідомляли, що підвищення рівня ТТГ у вагітних чинить негативний вплив на нейрокогнітивні функції нащадків [90, 91, 92, 93], проте, інші наукові дослідження не підтверджували таких взаємозв'язків [94, 95].

Недавній мета-аналіз, у якому проводили оцінку 11 спостережних досліджень, підтвердив вплив субклінічного гіпотиреозу на показники інтелектуальної недостатності нащадків ( $p=0,01$ ) [96].

В загальному, деякі відмінності у результатах досліджень між взаємозв'язком субклінічного гіпотиреозу та несприятливими наслідками вагітності, частково пояснюються розбіжностями при встановленні граничних значень ТТГ, які були використані у дослідженнях для виявлення жінок із субклінічним гіпотиреозом, враховуючи АТПО + та АТПО-. Окрім цього, функція щитоподібної залози змінюється під час вагітності, і в результаті, жінка з діагностованим субклінічним гіпотиреозом на початку вагітності може перейти у маніфестний гіпотиреоз, або повернутися до еутиреоїдної функції [97].

Якщо говорити про субклінічний гіпотиреоз, який діагностований до вагітності, то не було жодного рандомізованого контрольованого дослідження, що вивчало б, чи покращує терапія левотироксином результати жінок з непліддям та субклінічним гіпотиреозом, які не застосовують допоміжні репродуктивні методи.

Ретроспективне дослідження W. Thompson et al., що вивчало ефект призначеної терапії левотироксином на 69 жінках із непліддям, повідомило, що 84 % завагітніли, хоча у 29 % був викидень [96]. Немає достатніх доказів за або проти терапії левотироксином для сприяння зачаттю у жінок, хворих на СКГ, які не використовують допоміжних репродуктивних технологій, що

негативно впливають на аутоантитіла щитоподібної залози [98]. Однак, АТА дала рекомендацію з низьким рівнем доказовості, що в даному випадку можна розглянути можливість введення препаратів левотироксину, враховуючи його здатність запобігати прогресуванню СКГ до явного [98].

У пацієнтів, які використовують допоміжні репродуктивні методики, дані рандомізованих контрольованих досліджень показують, що терапія LT4 позитивно впливає на факт вагітності та зменшує частоту викиднів у жінок із СКГ.

В дослідженні А. Н. Abdel Rahman, де обстежували жінок із субклінічним гіпотиреозом, які перенесли запліднення *in vitro*/інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми, та яких рандомізували на 50 мкг замісної терапії левотироксином, з метою досягнення цільового рівня ТТГ перед ЕКЗ або плацебо (по 35 жінок у кожній групі). У групі із лікуванням левотироксином рівень викиднів був нижчий (9 % проти 13 % у контрольній групі,  $p = 0,03$ ) та вищий рівень народження живих дітей (26 % проти 3 %,  $p = 0,02$ ) [99].

Подібні результати були отримані в іншому рандомізованому контрольному дослідженні, де під спостереженням перебували 64 безплідні жінки із СКГ, які перенесли ЕКЗ/інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми [100]. У 32 жінок, що приймали 50 мкг LT4, з метою досягнення та підтримання ТТГ  $<2,5$  мМО / л, рівень викиднів був нижчий (0 % проти 33 %,  $p = 0,02$ ) та вищий рівень живонародження (53 % проти 25 %,  $p = 0,04$ ), порівняно з контрольною групою [100].

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження Н. Wang et al. показало, що лікування LT4, титроване для підтримки рівня ТТГ на рівні  $<2,5$  мМО/л та  $<3,0$  мМО/л відповідно, у першому та другому-третьому триместрах, не приносило значної користі еутиреоїдним жінкам (ТТГ від 0,50 мМО/л до 4,78 мМО/л) з позитивним АТПО під час ЕКЗ [101].

Велике проспективне дослідження, проведене 270 пацієнтам з СКГ, які перенесли ЕКЗ, які отримували терапію LT4, показало подібну частоту викиднів та рівень народжуваності між тими, хто досяг цільового рівня ТТГ від 0,2 мМО/л до 2,5 мМО/л, порівняно з рівнем ТТГ від 2,5 мМО/л до 4,2 мМО/л [102]. Якщо діагноз субклінічного гіпотиреозу встановлено під час вагітності, то, незважаючи на чітко представлені клінічні протоколи щодо менеджменту вагітних із маніфестним гіпотиреозом [98], тривалий час консенсус щодо лікування жінок із СКГ не був чітко розроблений. У 2007 році, згідно з настановами Американського конгресу акушерів-гінекологів, не було виявлено достатньо доказів щодо лікування субклінічного гіпотиреозу у вагітних [103]. У 2011 році Американська тиреоїдна асоціація видала клінічні настанови щодо лікування вагітних із СКГ, але лікування було рекомендовано при наявності позитивних рівнів АТПО [104]. Згідно настанов ендокринного товариства 2012 року, рекомендовано лікувати усіх вагітних жінок із СКГ, але дана рекомендація мала низький рівень доказовості [105]. Нещодавно проведена оцінка усіх клінічних рекомендацій щодо лікування субклінічного та маніфестного гіпотиреозу у вагітних показала, що у них є деякі розбіжності і що матеріали Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації 2017 року займають найвище місце у рейтингу, в основному, завдяки досягненню мети та найвищих результатів у сфері науки, є чіткими та зберігають редакційну незалежність [98, 106, 107].

Ретроспективне одноцентрове дослідження, проведене S. Maraka et al., виявило, що терапія левотироксином у вагітних із субклінічним гіпотиреозом показала позитивний результат: зменшився ризик низької ваги новонароджених та ризик низького балу за шкалою Апгар, проте, статистично значуща різниця при оцінці інших несприятливих наслідків не була виявлена [108].

Дослідження L. Ma et al. показало значно нижчий ризик викиднів у групі вагітних із СКГ, які отримували препарати левотироксину [109].

Отримані результати дослідження S. Maraka et al., у якому порівнювались результати 843 вагітних жінок із СКГ, яким були призначені препарати левотироксину з 4562 пацієнтками, яким не було призначено лікування. У жінок, які отримували LT4, зменшився ризик викидня на 38 %. Проте, терапія LT4 мала вплив на передчасні пологи, діабет та преєклампсію. У даному дослідженні була обмежена ретроспективна структура спостереження, а також відсутні важливі клінічні дані (до прикладу, термін вагітності, на якому призначали препарати левотироксину, рівень антитиреоїдних антитіл) [110].

Результати рандомізованого дослідження S. Nazarpour et al. також показали необхідність призначати LT4 вагітним жінкам з рівнем ТТГ у діапазоні від 2,5 до 10,0 мМО/л [111].

Результати Тегеранського дослідження також демонструють ефективність застосування терапії левотироксином у жінок з позитивним титром антитиреоїдних антитіл та рівнем ТТГ  $\geq 4,0$  мМО/л. На тлі терапії значно зменшився ризик передчасних пологів (на 70 %), а також частка госпіталізації новонароджених (на 83 %) [112].

Беручи до уваги висновки клінічних рекомендацій АТА, принципи ведення вагітних жінок із СКГ дещо змінилися [98]. Зокрема, враховуючи значний ризик при наявному позитивному титрі АТПО, рекомендації стратифікували за статусом антитиреоїдних антитіл. На даний час, лікування препаратами левотироксину рекомендовано вагітним жінкам з позитивним титром АТПО, та рівнем ТТГ  $> 4,0$  мМО/л (рекомендація з високим рівнем доказовості), і розглядається для вагітних з позитивним титром АТПО, при рівні ТТГ  $> 2,5$  мМО/л (рекомендація з низьким рівнем доказовості), або для жінок з відсутнім титром АТПО, коли рівень ТТГ перебуває у межах 4,0-10,0 мМО/л (рекомендація з низьким рівнем доказовості).

Згідно з рекомендаціями АТА, лікування гіпотиреозу матері має бути спрямоване задля забезпечення концентрації ТТГ у сироватці крові  $< 2,5$  мМО/л. Клінічні настанови АТА також містять рекомендації щодо необхідності тестувати функцію щитоподібної залози повторно: перша половина вагітності – раз у 4 тижні з наступним контролем близько 30 тижня вагітності [98]. Альтернативно, рекомендації Європейського Ендокринного товариства пропонують визначати функцію щитоподібної залози вагітним кожні 4-6 тижнів [113] і, тотожно з АТА, рекомендують титрувати дозу левотироксину для підтримання рівня ТТГ у рамках встановлених цільових діапазонів референтних значень, які специфічні для кожного триместру вагітності. (I триместр –  $0,1-2,5$  мкМО/мл, II триместр –  $0,2-3,0$  мкМО/мл, III триместр –  $0,3-3,0$  мкМО/мл).

Після пологів дозу левотироксину слід зменшити до попередньої дози пацієнтки. Наступне тестування функції щитоподібної залози рекомендоване у післяпологовий період у межах 4-6 тижнів [98]. Припинення прийому левотироксину можна розглядати у жінок, які отримували препарат під час вагітності, а його доза становила  $< 50$  мкг. Рішення про відміну прийому левотироксину повинні приймати лікар та пацієнт за бажанням. Якщо лікування LТ4 було припинено, то наступний контроль рівня ТТГ у сироватці крові слід провести через 6 тижнів [98].

Однією з основних проблем для створення рекомендацій для ведення жінок із СКГ є визначення нормальних референтних значень ТТГ та визнання рівня, пов'язаного з несприятливими наслідками. Незважаючи на те, що є рекомендовані цільові значення ТТГ, більшість пацієнтів отримують лікування, посилаючись на фіксовані граничні рівні, які встановили лабораторії. Також необхідним є проведення досліджень, які допоможуть практикуючим лікарям визначити необхідність застосування терапії пацієнтам, посилаючись на референтні значення контрольних діапазонів.



Незважаючи на те, що доступні результати рандомізованих клінічних досліджень, визначення пацієнтів, яким рекомендовано проводити лікування, і досі є актуальною тематикою, переважно через певні обмеження у цих дослідженнях, до прикладу, початок застосування препаратів левотироксину вагітним у II триместрі. Враховуючи, що застосування LT4 впливає на несприятливі результати вагітності на ранніх термінах, прийом препарату рекомендовано розпочинати якнайшвидше до зачаття [113].

Окрім цього, проведені дослідження включали здебільшого здорових пацієнтів; відповідно більшу користь від лікування отримують ті, у кого ризик виникнення ускладнень вищий. Проте, на даний час встановлені вагомі предиктори несприятливих результатів у пацієнтів із СКГ, такі як наявність антитиреоїдних антитіл та підвищений рівень ТТГ. Щоб покращити якість доказів для лікування СКГ під час вагітності, необхідне проведення великих багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, в яких лікування LT4 починається на ранніх термінах, з детально проведеним аналізом підгруп пацієнтів на основі ризиків ускладнень, щоб визначити не тільки, чи є позитивний ефект від прийому LT4, а також, які пацієнти частіше отримують користь від терапії. Хоча клінічних даних достатньо, фізіологічний механізм, при якому легка дисфункція ЩЗ може призвести до несприятливих наслідків вагітності, або чи призведе терапія LT4 до покращення результатів, залишається мало дослідженим.

СКГ має багато несприятливих впливів на вагітність та стан плода. Терапія левотироксином асоціювалася з кращими репродуктивними результатами у жінок. Однак, дана галузь все ще потребує добре проведених великих рандомізованих досліджень із застосуванням LT4 на етапі планування вагітності, а також у I триместрі вагітності [114, 115].

Відповідно, проблема перебігу субклінічного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту у жінок репродуктивного віку на сьогоднішній день залишається актуальною і вимагає подальших нових досліджень.

#### 1.4 Роль вітаміну D в патогенезі розвитку аутоімунного тиреоїдиту

Дефіцит вітаміну D – це актуальна проблема сьогодення, яка має значні клінічні наслідки [116, 117].

Згідно зі статистичними даними, на сьогодні чітко можна стверджувати про існуючу повномасштабну пандемію гіповітамінозу D: так як 30-50 % дитячого і дорослого населення Землі знаходяться у зоні ризику [118, 119]. Близько 40 % популяції США є дефіцитними по вітаміну D. Особливу тривогу викликає те, що 76 % вагітних жінок мають виражений дефіцит вітаміну D, а 81 % новонароджених від таких матерів, внаслідок критично низького рівня вітаміну D в їх організмі, потрапляють в зону ризику по виникненню астми, схильністю до розвитку цукрового діабету 1 типу, розсіяного (множинного) склерозу, ревматоїдного артрити, хвороби Крона, шизофренії [119]. Згідно з проведеними дослідженнями, тільки 4,6 % жителів України мають рівень 25(OH)D у оптимальних межах, його недостатність відзначається у 13,6 %, а 81,8 % населення має його дефіцит [120]. Виявлено, що жителі південних областей України мають вірогідно вищі показники 25(OH)D ( $p < 0,0001$ ), при цьому середні найвищі показники 25(OH)D зафіксовані в останній місяць літа ( $p < 0,00001$ ).

Фізіологічний вплив вітаміну D різносторонній, тому виділити менш суттєвий фактор надзвичайно важко. Найбільший його вплив полягає у безпосередній участі у фосфорно-кальцієвому обміні: при нестачі вітаміну D всмоктування Ca та інших мікроелементів стає неможливим. Зрозуміти унікальну роль вітаміну D дозволило відкриття молекулярних механізмів його участі у таких процесах, як: ріст і розвиток організму, диференціація, проліферація і апоптоз клітин. Багатогранність дії вітаміну D зумовлена наявністю його рецепторів у всіх тканинах організму, що важливо, у неklasичних для нього тканинах:  $\beta$ - клітини підшлункової залози, серце,

головний мозок, легені, скелетні м'язи, шлунок, товстий кишечник, молочні залози, плацента, гонади, передміхурова залоза, імунокомпетентні клітини та лімфоїдна тканина [121, 122, 123].

При дослідженні взаємозв'язку між рівнем вітаміну D та аутоіммунними захворюваннями ЩЗ, автори доводять, що у пацієнтів з аутоіммунними захворюваннями ЩЗ діагностовані нижчі рівні й більш частий дефіцит 25(OH)D, порівняно з контрольною групою [124]. Окрім того, проведений аналіз даних літературних джерел підкреслив, що хвороба Грейвса і аутоіммунний тиреоїдит частіше діагностувалися в пацієнтів з недостатністю рівня 25(OH)D та його дефіцитом. Тому є актуальним припущення, що дефіцит 25(OH)D пов'язаний з розвитком аутоіммунних тиреопатій [125, 126, 127].

Дослідження І. В. Паньків, яке вивчало статус вітаміну D у пацієнтів з аутоіммунним тиреоїдитом та еутиреозом, виявило дефіцит вітаміну D у 85,3 % обстежених. Хворим з АІТ та низьким рівнем вітаміну D призначали препарати холекальциферолу у дозуванні 1200–4000 МО щоденно тривалістю чотири місяці. Результати проведеного дослідження довели значущу обернену кореляцію між рівнем 25(OH)D і АТПО. До того ж, хворі на аутоіммунний тиреоїдит мали високі рівні антитіл до ТПО на тлі дефіциту вітаміну D порівняно з пацієнтами, у кого вміст вітаміну D був нормальним. Додатковий прийом холекальциферолу сприяв зниженню рівня антитіл до ТПО на 20,3 % [128].

Ще одне нещодавнє дослідження, в якому порівнювали забезпечення вітаміном D хворих на АІТ з маніфестним та субклінічним гіпотиреозом, показало, що вірогідно нижчий рівень 25(OH)D у сироватці крові при субклінічному ((16,7 ± 1,3) нг/мл), а також при маніфестному гіпотиреозі ((13,3 ± 1,2) нг/мл) порівняно з пацієнтами контрольної групи ((22,3 ± 1,4) нг/мл;  $p < 0,05$ ). Була виявлена позитивна кореляція між вмістом 25(OH)D та об'ємом щитоподібної залози і обернена кореляція між рівнем

25(ОН)D та рівнем АТПО. Отримані дані підтверджують потенційний вплив вітаміну D на розвиток і прогресування гіпотиреозу [129].

Знижені рівні вітаміну D у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом можна пояснити за допомогою двох механізмів: в першу чергу, дефіцит вітаміну D часто є наслідком його зниженої абсорбції з кишечника, або ж, не відбувається його активація. Наступні дослідження, які вивчали взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та аутоімунною патологією ЩЗ, підтверджували попередні дані [129-132].

Проведене одномоментне дослідження охоплювало 62 хворих з аутоімунною патологією щитоподібної залози (хвороба Грейвса та аутоімунний тиреоїдит), 32 хворих з дифузним вузловим нетоксичним зобом та 25 пацієнтів контрольної групи. 82,9 % пацієнтів із тиреоїдними дисфункціями мали дефіцит вітаміну D, при цьому частота виявленого дефіциту у пацієнтів з аутоімунними розладами ЩЗ становила 88,7 %, тоді як у контрольній групі знижені рівні вітаміну D виявлено у 64 % обстежених. Виявлено зв'язок між рівнем ТТГ і забезпеченням вітаміном D. Встановлено, що рівень ТТГ у пацієнтів з АІТ перебував у межах 7,8 мМО/л на тлі дефіциту вітаміну D і 3,4 мМО/л при адекватному забезпеченні вітаміном D. У пацієнтів із хворобою Грейвса, відповідно, показник ТТГ перебував у межах 0,07 мМО/л на тлі дефіциту вітаміну D < 20 нг/мл і 2,9 мМО/л коли вітамін D перевищував 20 нг/мл. Хворі без аутоімунної тиреоїдної патології не мали залежності між вмістом вітаміну D та рівнем ТТГ. Не було встановлено кореляції між рівнем вітаміну D та вільним тироксином (вТ4) [132].

Переконливі результати щодо можливого впливу вітаміну D на патогенез аутоімунних захворювань щитоподібної залози свідчать про необхідність проведення скринінгу вмісту вітаміну D у крові пацієнтів з аутоімунною тиреоїдною патологією.

## 1.5 Роль інозитолів у менеджменті аутоімунних розладів щитоподібної залози

Сучасні клінічні дослідження дедалі більше засвідчують важливість призначення міоінозиту при лікуванні різних патологічних станів, в тому числі і патології щитоподібної залози. Міоінозитол – попередник синтезу фосфоінозитидів, які приймають участь у шляху передачі сигналу фосфатидилінозиту і впливають на важливі клітинні процеси. Фосфатидилінозитол забезпечує сигналізацію внутрішньоклітинного тиреотропного гормону за допомогою фосфатидилінозиту (3,4,5)-трифосфату у клітинах щитоподібної залози. Міоінозитол відіграє визначальну роль у функціонуванні щитоподібної залози та аутоімунних захворюваннях, оскільки він регулює організацію йоду та біосинтез гормонів щитоподібної залози шляхом утворення перекису водню ( $H_2O_2$ ) у тиреоцитах [133, 134, 135]. Останнім часом зростаючий інтерес до ролі міоінозиту у патофізіології щитоподібної залози став поштовхом до нових досліджень щодо його можливого використання при лікуванні аутоімунних розладів щитоподібної залози.

Інозитол (вітамін B8) є циклічним шестиатомним спиртом циклогексану ( $C_6H_{12}O_6$ ) та включає 9 стереоізомерів [133, 134]. Двома основними стереоізомерами інозиту є міоінозитол та D-хіро-інозитол, їх утворення відбувається шляхом епімеризації гідроксильних груп інозиту та вони володіють інсуліносенситайзерними властивостями [135, 136]. Декілька наукових досліджень довели, що міоінозитол – це попередник синтезу фосфоінозитидів, які частково виконують функцію трансдукції сигналу фосфатидилінозиту через плазматичну мембрану, через другий месенджер 1,4,5-трифосфату, який регулює внутрішньоклітинний викид  $Ca^{2+}$  [137]. Тому, він відіграє роль другого месенджера, що модулює діяльність деяких гормонів, до прикладу інсуліну, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та

тиреотропного гормону (ТТГ) [138]. Після з'єднання ТТГ з його рецептором на поверхні клітин щитоподібної залози, додатково до синтезу гормонів щитоподібної залози, він забезпечує стимуляцію росту та диференціацію клітин. Це з'єднання з рецепторами ТТГ призводить до активізації двох пострецепторних каскадів, один з яких включає аденілатциклазу, що сприяє збільшенню внутрішньоклітинного циклічного АМФ та фосфорилуванню протеїнкінази А, а також активізує цитозольні та ядерні білки-мішені; інший каскад залежить від інозитулу і включає шлях, підпорядкований фосфоліпазі С, інозитол-фосфату  $Ca^{2+}$ /діацилгліцерину та спричиняє посилене утворення перекису водню ( $H_2O_2$ ). Незважаючи на те, що шлях цАМФ забезпечує зростання клітин, їх диференціацію та секрецію гормонів щитоподібної залози (Т4 та Т3), шлях, залежний від інозитулу, впливає на регуляцію опосередкованого  $H_2O_2$  йодування тиреоглобуліну [139, 140].

Порушений гомеостаз інозитулу корелює з різноманітними станами, включаючи захворювання щитоподібної залози, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), розлади фертильності, цукровий діабет, метаболічні та неврологічні розлади [141].

Як уже зазначалось, виснаження інозитолом або порушення сигнального шляху ТТГ, залежного від інозитулу, може сприяти розвитку гіпотиреозу [142]. Підвищення зацікавленості до ролі міоінозитулу у патофізіології щитоподібної залози стало поштовхом до проведення нових наукових досліджень задля вивчення його можливого впливу на функціональний стан щитоподібної залози при АІТ.

Дослідження М. Nordio та R. Rajalich вивчало ефективність застосування міоінозитолу у жінок із АІТ та субклінічним гіпотиреозом. Жінки з позитивним титром АТПО і АТТГ та рівнем ТТГ 4,00 мМО/л - 9,99 мМО/л, були рандомізовані на дві рівні групи та отримували лікування із застосуванням міоінозитулу 600 мг та селену 83 мкг, або лише селену 83 мкг тривалістю 6 місяців. На тлі застосованої терапії міоінозитулу+селену

автори встановили суттєве покращення функціонального стану щитоподібної залози: рівень ТТГ знизився на 31 % (вихідний рівень  $(4,4 \pm 0,9)$  мМО/л, після лікування  $(3,1 \pm 0,6)$  мМО/л), рівень АТПО знизився на 44 % ( $p < 0,01$ ), АТТГ на 48 % ( $p < 0,01$ ). У жінок, які отримували лише препарати селену, відмічалось зниження лише рівня антитіл, проте, достовірних змін ТТГ виявлено не було [143].

Подальші дослідження підтвердили ці висновки. G. Morgante et al. досліджували поширеність субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з інсулінорезистентністю при СПКЯ та вивчали інсуліносенситайзерні властивості інозитулу. В динаміці через пів року лікування інозитолом та метформіном відбулось зменшення рівня ТТГ (вихідний рівень –  $(4,00 \pm 1,98)$  мМО/л, через пів року –  $(2,35 \pm 1,65)$  мМО/л), чого не було виявлено у групі лікування метформіном [144].

Більш пізні дослідження проводили оцінку ефективності використання міоінозитулу у більшій кількості пацієнтів. Клінічне дослідження пацієнтів із АІТ та субклінічним гіпотиреозом, які отримували міоінозитулу 600 мг та селену 83 мкг протягом пів року, показало достовірне зниження показника ТТГ (вихідний рівень  $(4,32 \pm 0,06)$  мМО/л, через 6 місяців –  $(3,12 \pm 0,09)$  мМО/л;  $p \leq 0,001$ ). У пацієнтів суттєво покращилась якість життя, згідно з оцінкою суб'єктивного симптоматичного тесту [145].

Ще одне недавнє дослідження включало 168 пацієнтів з рівнем ТТГ від 3 мМО/л до 6 мМО/л на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Учасників розділили на 2 групи; пацієнтам першої групи призначено міоінозитол (600 мг) у комбінації з селеном (83 мкг), пацієнти другої групи отримували селен (83 мкг). В результаті, показники функціонального стану щитоподібної залози (ТТГ, Т4в, АТПО, АТТГ) значно покращились лише у групі, яка отримувала лікування міоінозитол та селен [146].

У 2018 році інше дослідження продемонструвало ефективність та безпеку добавок міоінозитулу та селену у категорії вагітних жінок. Пацієнтів

з рівнем ТТГ 1,6–2,5 мкМО/мл лікували за схемою міоїнозитол та селен один раз на день, з першого по третій триместр. Результати показали добру стабілізацію ТТГ, Т4в, Т3в, що було хорошою профілактикою субклінічного гіпотиреозу [147].

Інші дослідження оцінювали ефективність міоїнозитулу у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та тиреоїдитом Хашимото залежно від тривалості лікування, і виявили, що препарати міоїнозитол та селен знижували рівень ТТГ на 21 % за три місяці лікування [148)]. ТТГ знижувався далі та лінійно, коли тривалість лікування була продовжена до 1 року [142].

Окрім достовірного зниження рівня ТТГ (що свідчить про кращу функціональну здатність тиреоцитів), міоїнозитол знижує рівень антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, вказуючи на покращення аутоімунного процесу. При тиреоїдиті Хашимото спостерігається підвищений рівень інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), який стимулює природні клітини-кілери та лімфоцити CD4+ та CD8+ до секреції CXCL10 цитокіну, який є значущим маркером запалення щитоподібної залози, оскільки він викликає сильну запальну реакцію, що пошкоджує морфологію та впливає на функцію щитоподібної залози [149].

Нещодавно проведене дослідження, у якому порівнювали гістологічні препарати щитоподібної залози здорових людей та пацієнтів, у яких діагностовані незлоякісні вузлові захворювання, фолікулярна аденома та карцинома щитоподібної залози. Дослідники зосереджували увагу на потенційній ролі міоїнозитулу у вузлових захворюваннях щитоподібної залози та дійшли висновку, що зменшення надходження міоїнозитулу корелює зі збільшенням злоякісності тканин щитоподібної залози [150]. У подальшому ретроспективне дослідження вивчило вплив прийому міоїнозитулу протягом пів року на доброякісні утворення ЩЗ у пацієнтів із АІТ та субклінічним гіпотиреозом. Науковці підтвердили позитивний результат, який проявлявся зменшенням діаметру (від  $16,72 \pm 1,32$  до



12,44 ± 1,81), кількості та еластичності змішаних вузлів у пацієнтів [151, 152].

Результати сучасних клінічних досліджень все частіше засвідчують ефективність застосування міоїнозиту при лікуванні аутоімунних розладів ЩЗ [153]. Такий підхід дає можливість запобігти прогресуванню явного гіпотиреозу та уповільнити початок, або відтермінувати збільшення дози постійної замісної терапії левотироксом у пацієнтів, розширивши терапевтичне використання міоїнозиту та формуючи майбутні клінічні дослідження з лікування гіпотиреозу на тлі аутоімунних розладів.

### *Резюме*

Захворювання щитоподібної залози на сьогодні продовжують займати провідне місце у структурі патології ендокринної системи, що важливо, у категорії жінок репродуктивного віку, саме тиреоїдна захворюваність є однією з найчастіших причин порушень репродуктивної системи.

Аутоімунний тиреоїдит, навіть за умов еутиреозу, тягне за собою низку несприятливих ефектів: негативно впливає на фертильність і репродуктивний результат, створює цитотоксичне середовище, яке пошкоджує дозріваючий ооцит, знижує його якість і потенціал запліднення.

Субклінічний гіпотиреоз має багато несприятливих впливів на вагітність та стан плода. Згідно з рекомендаціями АТА, лікування гіпофункції у жінок репродуктивного віку має бути спрямоване задля забезпечення концентрації ТТГ у сироватці крові <2,5 мМО/л.

Дефіцит вітаміну D залишається актуальною проблемою сьогодення, яка має значні клінічні наслідки. Доведено, що у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями ЩЗ діагностовані нижчі рівні й більш частий дефіцит 25(OH)D. Переконливі результати щодо участі вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань щитоподібної залози свідчать про необхідність проведення скринінгу вмісту вітаміну D з наступною корекцією його рівня.

Результати сучасних клінічних досліджень все частіше засвідчують ефективність застосування міоїнозитулу у комбінації із препаратами селену при лікуванні аутоімунних розладів ЩЗ. Терапевтичний підхід при лікуванні аутоімунної тиреоїдної патології повинен бути комплексним та забезпечувати позитивний ефект на репродуктивну функцію жінки.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Дизайн дослідження, клінічна характеристика обстежених груп

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. Дослідження виконувалися впродовж 2019–2022 рр. і є фрагментом планової міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ держреєстрації 0118U000361).

Для дослідження були відібрані 147 жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, які знаходились на амбулаторному лікуванні у ендокринолога впродовж 2019-2022 років у медичному центрі “Панакея” (Договір про співробітництво №10/11-20).

Протягом дослідження дотримані правила та канони людської гідності, принципи біоетики, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі пацієнти власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні та були проінформовані про завдання, мету та етапи роботи. Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-

етичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол №.73 від 03.04.2023 р.).

Клінічні та біохімічні обстеження виконані в медичному центрі «Панакея», а також на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Згідно з поставленою метою і завданнями, розроблено дизайн дисертаційної роботи, відібрані об'єкти та методи дослідження.

На початковому етапі для дослідження були відібрані 147 жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. Вік жінок становив від 18 до 43 років, середній вік –  $(31,23 \pm 0,54)$  роки.

Критеріями включення у дослідження були: діагноз аутоімунний тиреоїдит та репродуктивний вік. Діагноз аутоімунного тиреоїдиту встановлювали на основі наявності 2 із 3 критеріїв: основі підвищеного рівня ТТГ, підвищеного принаймні вдвічі титру антитіл до ТПО та АТТГ і даних ультразвукової діагностики щитоподібної залози (ЩЗ). Клінічна характеристика обстежених базувалась на X Міжнародній класифікації хвороб (МКХ-10).

Критеріями виключення були: відмова пацієнтів від участі у дослідженні, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка хронічна патологія, вагітність.

Групу контролю склали 30 практично здорових жінок віком від 18 до 43 років (середній вік –  $(31,74 \pm 0,61)$  років). Включення жінок у контрольну групу здійснювалось за умов відсутності клінічних ознак аутоімунного тиреоїдиту, та при відсутності структурних і функціональних змін ЩЗ.

Згідно з поставленими завданнями усіх обстежених було розподілено по групах. Розподіл пацієток на групи здійснювався на основі матеріалів Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо

діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року [98]. Згідно з рекомендаціями, усім жінкам дітородного віку доцільно визначати рівні ТТГ та рівні антитиреоїдних антитіл, а цільовий рівень ТТГ при плануванні вагітності встановлений не більше 2,5 мМО/л. Рівень ТТГ < 2,5 мМО/л розцінюється як еутиреоз та не вимагає призначення препаратів левотироксину, але вимагає моніторингу функції залози під час вагітності кожних 4 тижні. Субклінічний гіпотиреоз встановлюється, якщо рівень ТТГ знаходиться в межах 2,5–10,0 мМО/л при нормальному вмісті вільного Т4 та відсутності клінічних ознак. При рівні вище 2,5 мМО/л, але <4,0 мМО/л слід розглядати призначення препаратів левотироксину, а при рівні 4,0-10 мМО/л – рекомендувати прийом левотироксину. Рівень ТТГ >10 мМО/л, який супроводжується зниженим рівнем Т4 розцінюється як явний гіпотиреоз.

Посилаючись на рекомендації Американської тиреоїдної асоціації, за рівнем тиреотропного гормону, усі 147 пацієнтів були розподілені на 3 групи (рис. 2.1). До I групи увійшло 48 пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, референтні межі ТТГ 0,4-2,5 мМО/л; до II групи пацієнтів увійшли 49 жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, референтні межі ТТГ – 2,5-10,0 мМО/л, II група пацієнтів була поділена на IIa групу (24 пацієнтки) – референтні межі ТТГ 2,5-4,0 та IIб групу (24 пацієнтки) – референтні межі 4,0-10,0 мМО/л; до III групи пацієнтів увійшло 50 жінок із маніфестним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, рівень ТТГ становив >10,0 мМО/л.

Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації стверджують, що жінкам із субклінічним гіпотиреозом, які бажають завагітніти і отримують препарати левотироксину, слід забезпечити рівень ТТГ <2,5 мМО/л [154].

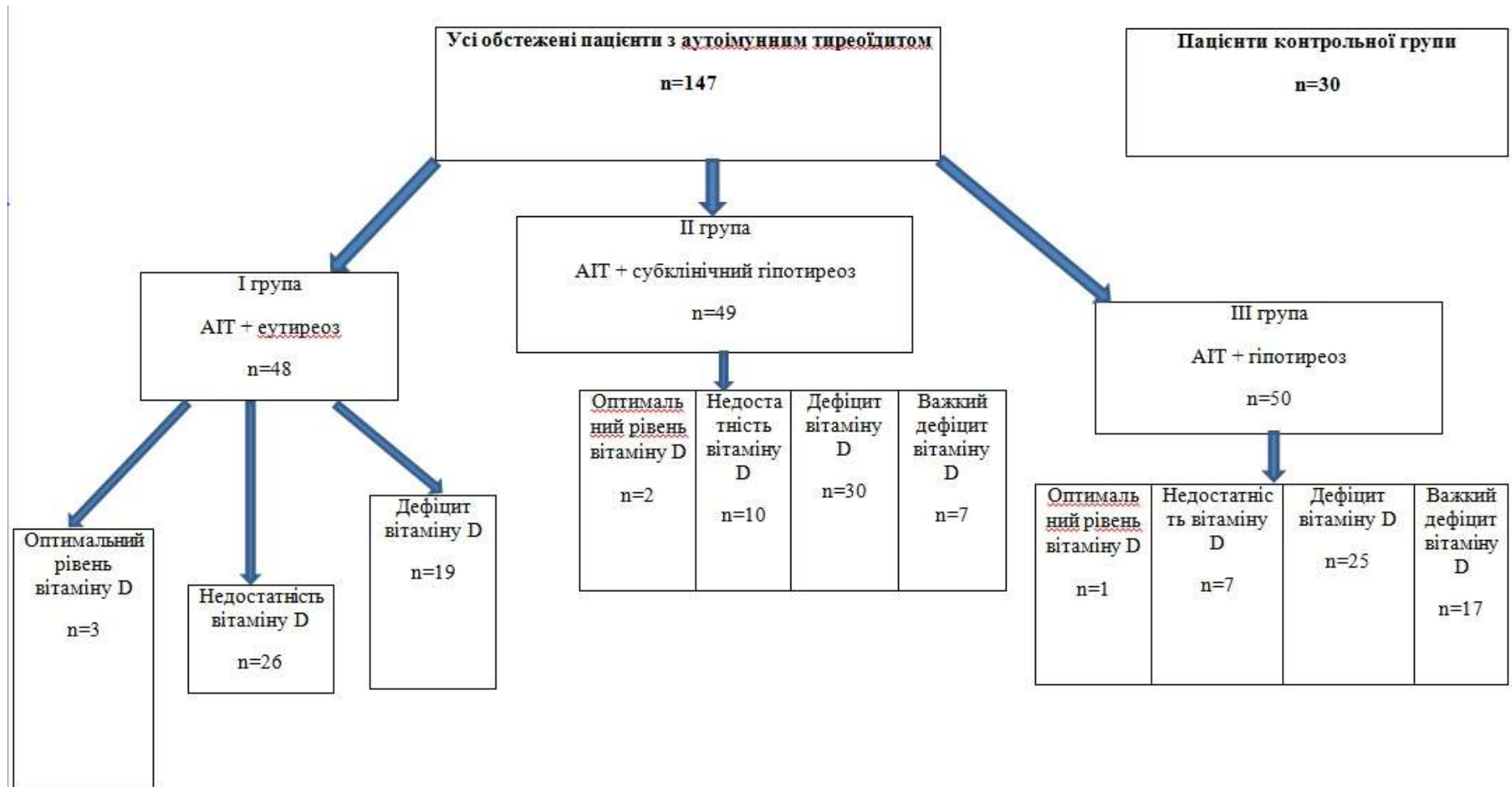


Рисунок 2.1 – Дизайн 1 етапу дослідження

Отже, рівень ТТГ, який би забезпечував нормальну роботу щитоподібної залози та нормальне функціонування репродуктивної системи, згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації та Європейської тиреоїдної асоціації є <2,5 мМО/л.

Відповідно до рівня вітаміну D, всіх обстежуваних жінок було поділено на 3 групи: з оптимальним рівнем вітаміну D, його недостатністю та дефіцитом.

Детальне клініко-лабораторне обстеження було проведено усім обстеженим пацієнткам під час першого візиту. Усім обстежуваним жінкам було проведено визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS).

На другому етапі дослідження усіх обстежених жінок поділили на II групи. До I групи увійшло 74 пацієнтки, які до основного лікування препаратами левотироксину отримували препарати міоїнозитулу у дозі 2000 мг/добу, препарат холекальциферолу 6000 МО при дефіциті та 4000 МО при недостатності із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше та селену 200 мкг/добу.

До II групи увійшло 73 пацієнтки, які до основного лікування препаратами левотироксину отримували лише препарати холекальциферолу 6000 МО при дефіциті та 4000 МО при недостатності із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше та селену 200 мкг/добу.

Під час другого та третього візитів проведено повторне лабораторно-інструментальне обстеження та аналіз клінічної ефективності проведеного лікування на основі змін лабораторних даних, рівнів цитокінів та результатів опитувальника визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) в групах дослідження.

## 2.2 Методи дослідження

При проведенні дослідження вивчали дані анамнезу, характеристики скарг, аналізували об'єктивне, лабораторне, інструментальне дослідження кожної пацієнтки.

Для виконання роботи використовували наступні методи дослідження:

1) загальне клінічне обстеження: (скарги та анамнез пацієнтки, аналіз медичної документації, об'єктивне обстеження: визначались антропометричні показники, такі як зріст, маса тіла, ОТ та розрахунок ІМТ, пальпація, перкусія та аускультация);

2) лабораторні методи обстеження: (біохімічний аналіз крові; визначення показників гормонального статусу; дослідження в сироватці крові рівня 25(OH)D; визначення показників цитокінового статусу);

3) інструментальні методи дослідження: (ультразвуковий метод дослідження ЩЗ);

4) психометричні методи: (визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS));

5) методи математичної та статистичної обробки.

### *Загальне клінічне обстеження*

При проведенні клініко-анамнестичного обстеження враховували скарги пацієнток, тривалість захворювання, лікування, яке отримувала пацієнтка, аналізували акушерсько-гінекологічний анамнез: характеристика менструального циклу, попередні вагітності, їх перебіг та результат.

Загальноклінічний огляд проводився із вимірюванням антропометричних показників і визначенням ІМТ. Оцінка антропометричних даних проводилась із визначенням маси тіла у кілограмах та зросту у метрах, які визначались за допомогою медичної ваги та вертикального ростоміра з подальшим проведенням розрахунку Індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м<sup>2</sup>). Оцінку



проводили за критеріями ВООЗ (1999). Недостатня маса тіла визначалась при  $ІМТ < 18,5$   $кг/м^2$ , нормальну масу тіла підтверджує  $ІМТ 18,5-24,9$   $кг/м^2$ , показник  $25-29,9$   $кг/м^2$  відповідає надмірній масі тіла, ожиріння I ступеня визначається при  $ІМТ 30-34,9$   $кг/м^2$ , ожиріння II ступеня при  $ІМТ 35-39,9$   $кг/м^2$ , ожиріння III ступеня при  $ІМТ > 40$   $кг/м^2$  [155, 156, 157].

Окружність талії (ОТ) та окружність стегон (ОС) виміряли за допомогою сантиметрової стрічки (у см). Вимірювання окружності талії проводили горизонтально навколо живота на рівні пупка. Вимірювання окружності стегон проводили горизонтально на рівні найбільш випуклих ділянок стегон [157, 158].

Вимірювання офісного артеріального тиску проводилось згідно протоколу за методом Короткова ртутним сфігмоманометром тричі з двоххвилинним інтервалом і подальшим обчисленням середнього показника. Тракували показники АТ згідно з рекомендаціями української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії [160, 161].

#### *Лабораторні методи обстеження*

У біохімічному аналізі крові визначали такі показники: рівень глюкози у сироватці крові, інсуліну та глікованого гемоглобіну, показники ліпідограми: загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі Cobas 6000, використовуючи стандартні реактиви та методики. При аналізі лабораторних досліджень в якості нормативних значень були використані стандарти біохімічних лабораторій.

Дані ліпідного обміну оцінювали згідно із рекомендаціями Американської Асоціації Клінічних Ендокринологів та Американського Коледжу Ендокринології щодо лікування дисліпідемії та профілактики серцево-судинних захворювань 2017 року (2017 AACE/ACE) [162, 163]. Загальний холестерин: нормальний рівень  $< 4,25$  ммоль/л; пограничний

рівень 4,25–4,99; високий рівень  $> 5,0$  ммоль/л; ЛПНЩ: нормальний рівень  $< 2,59$  ммоль/л; пограничний рівень 2,59–3,34 ммоль/л; високий рівень  $> 3,37$  ммоль/л; ТГ: нормальний рівень  $< 1,70$  ммоль/л; пограничний рівень 1,70–2,25 ммоль/л; високий рівень 2,26–5,64 ммоль/л; дуже високий рівень  $\geq 5,65$  ммоль/л; ЛПВЩ нормальний рівень  $> 1,29$  ммоль/л; низький рівень  $\leq 1,29$  ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності виявляли за формулою Клімова А.М. (1982р.):  $КА = (\text{Загальний холестерин} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$  (ммоль/л).

Рівень глюкози натще та постпрандіальної глікемії визначали стандартним ферментним методом з застосуванням гексокінази. Для оцінки рівня інсуліну використовували електрохемілюмінесцентний імунотест ECLIA для аналізатора Cobas 6000 Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні межі норми інсуліну становили від 3,0 мкОд/мл до 25 мкОд/мл. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали імунотурбідиметричним методом. Для визначення наявності інсулінорезистентності розраховували (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) HOMA-IR індекс за формулою:  $\text{HOMA-IR} = \text{Рівень інсуліну (мкОд/мл)} \times \text{Рівень глюкози (ммоль/л)} / 22,5$ . Значення HOMA-IR  $> 2,7$  вважали маркером інсулінорезистентності.

Показники ліпідограми визначали за допомогою ферментативно-колориметричного методу на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія).

Тиреоїдний статус досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на імунферментному аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні межі норми тиреотропного гормону: 0,4–4,0 мМО/л (мкМО/мл), вільного тироксину (Т4в) – 11,5–22,7 пмоль/л, вільного трийодтироніну (Т3в) – 1,8–4,2 нмоль/л, антитіл до тиреопероксидази (АТПО) –  $< 35$  МО/мл, антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ)  $< 115$  МО/мл.

Рівні гонадотропних гормонів гіпофізу, а саме: фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ), пролактин, стероїдні гормони яєчника: естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон, а також рівень гормону фолікулярного резерву яєчників – антимюллерів гормон (АМГ) визначали на 3-5 день менструально-оваріального циклу. Дослідження проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Оцінку забезпечення організму вітаміном D проводили за допомогою визначення рівня 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів. Рівень 25(OH)D є найбільш точним і достовірним дослідженням щодо діагностики дефіциту вітаміну D. Рівень цієї речовини відображає як утворення вітаміну D у шкірі, так і його надходження в організм з їжею. На сьогодні показник 25(OH)D вважається золотим стандартом для дослідження статусу вітаміну D в організмі людини [164-166].

Дослідження рівня 25(OH)D проводили у осінньо-зимовий період, щоб звести до мінімуму сезонний вплив на рівень в сироватці крові [167]. Визначення рівня вітаміну 25(OH)D проводили імуноферментним методом з використанням тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (EUROIMMUN, Germany).

Оцінку рівня вітаміну D проводили згідно із класифікацією, яка була запропонована на Міжнародній науково-практичній конференції у Варшаві (2012 р.) та якою користуються у Центральній Європі.

Дефіцит вітаміну D визначається як рівень  $< 20$  нг/мл, встановлений дефіцит вимагає проведення медикаментозної корекції; при рівні 20-30 нг/мл діагностується субоптимальний рівень (недостатність), при даному стані вимагається помірне збільшення дози вітаміну D; оптимальний, або цільовий рівень вітаміну D – 30-50 нг/мл, на тлі оптимального статусу дози призначених препаратів слід залишити попередніми, або рекомендовані профілактичні дози; високим вмістом вітаміну D є рівень 50-100 нг/мл, дози

препаратів рекомендовано знизити при діагностуванні верхньої межі норми; небезпечним рівнем є показник  $>100$  нг/мл, рекомендовано припинити прийом препаратів вітаміну D; токсичним є рівень  $>200$  нг/мл, препарати вітаміну D необхідно припинити, а також, пацієнтам потрібно проводити корекцію токсичного ефекту [29,168-172].

Стан системного та місцевого запального процесу оцінювали за параметрами TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23. Концентрацію цитокінів вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу за допомогою реагентів виробництва фірми Diaclone, Besançon, France.

#### *Інструментальні методи дослідження*

Дослідження щитоподібної залози проводили використовуючи ультразвуковий діагностичний апарат Hitaci (Aloka) SSD -1400 та лінійний датчик робочої частоти 7,5 МГц, застосовуючи модифікований метод ультразвукової морфометрії. На початку обстеження проводили огляд передніх відділів шиї від ділянки яремної вирізки до під'язикової кістки при поперечному і поздовжньому скануванні. Проводили вимірювання кожної частки і перешийка окремо. Розміри часток щитоподібної залози склали загальний об'єм. Дослідження включало визначення площі поздовжнього перерізу обох часток, сумарної площі поздовжнього перерізу щитоподібної залози та акустичної щільності паренхіми обох її часток. Оцінку ультразвукового обстеження щитоподібної залози проводили згідно з міжнародними нормативами, прийнятими для дорослих осіб [173-177].

#### *Психометричні методи*

Для скринінгу психосоціальних порушень застосовували анкетування за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS):

*1.Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі.*

3 Весь час.

2 Часто.

1 Час від часу, іноді.

0 Зовсім не відчуваю.

*2.Т Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися.*

3 Безумовно це так, і страх дуже сильний.

2 Це так, але страх не дуже сильний.

1 Іноді, але це мене не турбує.

0 Зовсім не відчуваю.

*3.Т Неспокійні думки крутяться у мене в голові.*

3 Постійно.

2 Велику частину часу.

1 Час від часу і не так часто.

0 Тільки іноді.

*4.Т Я легко можу сісти і розслабитися.*

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише зрідка це так.

3 Зовсім не можу.

*5.Т Я відчуваю внутрішнє напруження або тремтіння.*

0 Зовсім не відчуваю.

1 Іноді.

2 Часто.

3 Дуже часто.

*6.Т Я відчуваю непосидючість, немов мені постійно потрібно рухатися.*

3 Безумовно це так.

2 Напевно, це так.

1 Лише в деякій мірі це так.

0 Зовсім не відчуваю.

*7.Т У мене буває раптове відчуття паніки.*

3 Дуже часто.

2 Досить часто.

1 Не так уже часто.

0 Зовсім не буває.

*1.Д Те, що раніше приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття.*

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Це зовсім не так.

*2.Д Я здатний розсміятися і побачити в тій чи іншій події смішне.*

0 Безумовно це так.

1 Напевно, це так.

2 Лише в дуже малому ступені це так.

3 Зовсім не здатний.

*3.Д Я відчуваю бадьорість.*

- 3 Зовсім не відчуваю.  
 2 Дуже рідко.  
 1 Іноді.  
 0 Практично весь час.
- 4.Д Мені здається, що я почав все робити дуже повільно.*  
 3 Практично весь час.  
 2 Часто.  
 1 Іноді.  
 0 Зовсім ні.
- 5.Д Я не стежу за своєю зовнішністю.*  
 3 Безумовно це так.  
 2 Я не приділяю цьому стільки часу, скільки потрібно.  
 1 Може бути, я став менше приділяти цьому уваги.  
 0 Я стежу за собою так само, як і раніше.
- 6.Д Я вважаю, що мої справи (заняття, захоплення) можуть принести мені почуття задоволення.*  
 0 Точно так само, як і зазвичай.  
 1 Так, але не в тій мірі, як раніше.  
 2 Значно менше, ніж зазвичай.  
 3 Зовсім так не вважаю.
- 7.Д Я можу отримати задоволення від гарної книги, радіо чи телепрограми.*  
 0 Часто.  
 1 Іноді.  
 2 Рідко.  
 3 Дуже рідко.

Госпітальна шкала тривоги і депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) була розроблена в 1983 році двома авторами (Zigmond A.S. і Snaith R.P.) з метою визначення та оцінки тяжкості симптомів депресії та тривоги в умовах загальнономедичної практики [178]. Переваги шкали HADS полягають у простоті застосування і обробки, що дозволяє рекомендувати її до використання для первинного виявлення (скринінгу) тривоги та депресії [179-182].

Після попереднього інструктажу пацієнти самостійно заповнювали бланки шкали, яка складається з 14 тверджень, розділених на дві підшкали: тривога і депресія. Кожному твердженні відповідають 4 варіанти.

Результат визначається сумою балів, що відповідають кожній підшкалі і виділяються три варіанти відповіді: сума балів 0-7 – нормальний результат; 8-10 балів свідчить про субклінічно виражену тривогу/депресію; 11 і вище – відповідає клінічно вираженій тривозі/депресії.

*Методи статистичного аналізу результатів дослідження.*

Отримані результати були статистично оброблені за допомогою програмного забезпечення – «Microsoft Excel» та пакету статистичних програм «Statistica» v. 10.0 (StatSoft, США). Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за критеріями Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смирнова. Дані кількісних ознак представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої величини (M) та стандартної похибки середньої величини (m); дані якісних ознак – у вигляді відносних показників (%) із стандартною помилкою частки (sp).

При параметричному розподілі відмінності між двома групами були визначені за допомогою критерію Стьюдента, трьома та більше – за допомогою аналізу ANOVA з поправкою Шеффе. При непараметричному розподілі статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Манна-Уїтні, трьома і більше – використовуючи метод Крускала-Уолліса. Достовірними вважали відмінності між групами порівняння при  $p < 0,05$ .

Для встановлення взаємозв'язку між отриманими величинами при правильному розподілі використовували коефіцієнт кореляції Пірсона, а при неправильному розподілі – коефіцієнт кореляції Спірмена. Оцінку взаємозв'язку між показниками проводили за напрямом (прямий або зворотний) та силою взаємозв'язку. Значення коефіцієнта кореляції від 0,0 до 0,29 відповідало слабкій силі зв'язку, від 0,30 до 0,69 – зв'язку середньої сили, від 0,70 до 0,99 – сильному зв'язку.

Логістичний регресійний аналіз використано для побудови прогностичної моделі. Для виявлення факторів, які викликають розвиток

аутоімунного тиреоїдиту та гормональних порушень, які негативно впливають на репродуктивний прогноз жінок, був проведений аналіз впливу незалежних предикторів із застосуванням множинного регресійного аналізу. Інформативність моделі визначали за допомогою використання ROC аналізу (Receiver Operating Characteristic) з побудовою ROC-кривої та розрахунком площі під кривою (AUC) ROC. Визначали чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac) результатів.



### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

3.1 Характеристика клініко-антропометричних даних та антропометричних показників у групах обстежених жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Нами було проведено комплексне обстеження 147 жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, які знаходились на амбулаторному лікуванні у ендокринолога впродовж 2019 – 2022 років у медичному центрі “Панакея” (Договір про співробітництво №10/11-20).

Посилаючись на рекомендації Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року, за рівнем тиреотропного гормону, усі 147 пацієнтів були розподілені на 3 групи. До I групи увійшло 48 пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту (середній вік –  $(30,33 \pm 1,01)$  років), референтні межі ТТГ 0,4-2,5 мМО/л; до II групи пацієнтів увійшли 49 жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту (середній вік –  $(31,12 \pm 0,73)$  років), референтні межі ТТГ – 2,5-10,0 мМО/л; до III групи пацієнтів увійшло 50 жінок із маніфестним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту (середній вік –  $(32,20 \pm 1,02)$  років), рівень ТТГ становив  $>10,0$  мМО/л.

Для контролю була підібрана група із 30 соматично здорових жінок віком 18-43 років (середній вік –  $(31,74 \pm 0,61)$  років), у яких були відсутні клінічні ознаки гіпофункції щитоподібної залози та нормальні лабораторно-інструментальні показники.

При обстеженні пацієнток оцінювали скарги, дані анамнезу захворювання, дані анамнезу життя (включаючи соціальний статус,

акушерський анамнез, генетичний анамнез), клінічне обстеження та комплексне лабораторно-інструментальне обстеження.

У процесі роботи було вивчено віковий склад обстежуваних жінок. Із 147 обстежених жінок (середній вік яких становив  $(31,23 \pm 0,54)$  років) 31 (21,09 %) були раннього репродуктивного віку, 68 (46,26 %) – середнього репродуктивного віку, а 48 (32,65 %) пацієток – пізнього репродуктивного віку. Розподіл обстежених жінок за віком представлено на рисунку 3.1. Поділ жінок на ранній, середній та пізній репродуктивний вік здійснювався на основі стадій репродуктивного старіння Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system, згідно яких ранній репродуктивний вік визначається як вік до 25 років, середній репродуктивний вік – це вік від 25 років до 34, та пізній репродуктивний вік – більше 35 років [183,184].



Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених пацієток за віком (%)

При оцінці сімейного статусу виявлено що із 147 жінок, 92 (62,59 %) із них були одружені, 41 (27,89 %) – неодружені, 14 жінок (9,52 %) – розлучені. Розподіл пацієток за сімейним статусом подано на рисунку 3.2.

Оцінка соціального статусу жінок засвідчила, що серед обстежених переважали домогосподарки – 31,29 % та службовці – 30,61 %, менший відсоток становили робітники – 24,49 %, та найменша кількість обстежених –

студенти 13,61 %. Розподіл обстежених пацієток за соціальним статусом подано на рисунку 3.3.

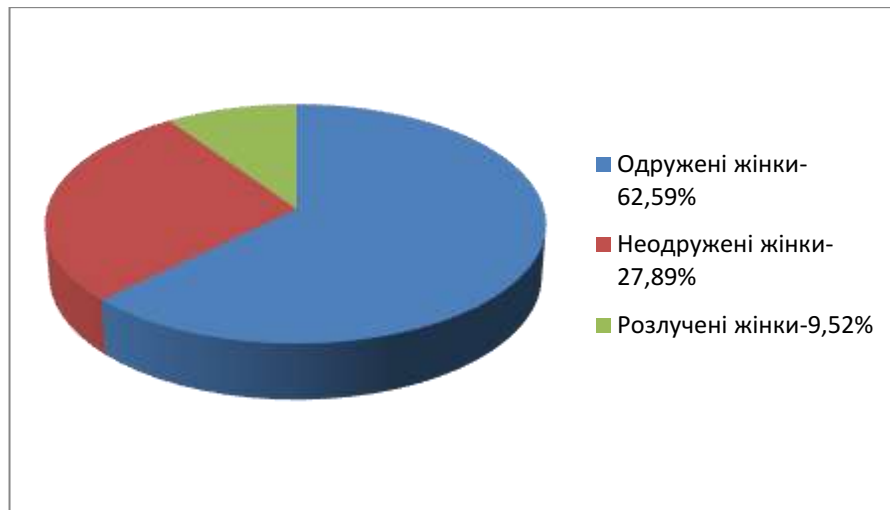


Рисунок 3.2 – Розподіл обстежених жінок за сімейним статусом (%)

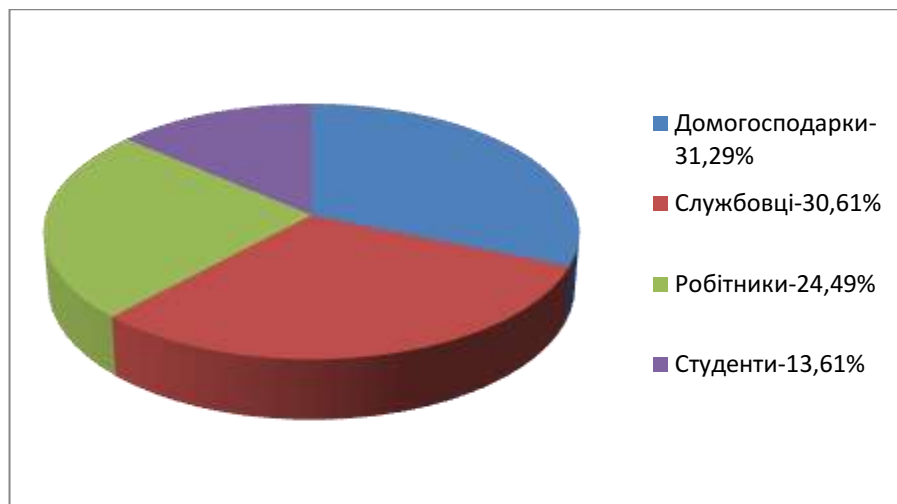


Рисунок 3.3 – Розподіл пацієток залежно від соціального статусу (%)

Оцінку соціального статусу проводили у кожній обстежуваній групі пацієток, залежно від функціонального стану щитоподібної залози (табл. 3.1). Серед пацієнтів з еутиреозом найбільшу частку становили службовці – 43,75 %, тоді ж як серед усіх обстежених жінок з гіпотиреозом переважали робітники – 40,00 %.

При аналізі освіти пацієток обстежуваних груп виявлено, що пацієтки з вищою освітою становили 40,82 %, середня спеціальна освіта була у 43,54 % обстежених, середня освіта у 15,64 % (табл. 3.2).

Таблиця 3.1 – Соціальний статус пацієнок усіх обстежуваних груп

Досліджуваний показник	Обстежувані групи							
	І група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)		ІІ група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)		ІІІ група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)		Контрольна група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Службовці	21	43,75	13	26,53	11	22,00	9	30,00
Робітники	5	10,42	11	22,45	20	40,00	7	23,34
Домогосподарки	12	25,00	20	40,82	14	28,00	10	33,33
Студенти	10	20,83	5	10,20	5	10,00	4	13,33

Таблиця 3.2 – Освіта пацієнок обстежуваних груп

Досліджуваний показник	Обстежувані групи							
	І група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)		ІІ група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)		ІІІ група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)		Контрольна група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Вища освіта	27	56,25	21	42,86	12	24,00	15	50,00
Середня спеціальна освіта	16	33,33	20	40,82	28	56,00	11	36,67
Середня освіта	5	10,42	8	16,32	10	20,00	4	13,33

Аналізуючи соціальний статус пацієнок, виявлено, що він мав вплив на результати дослідження. У обстежених пацієнок з еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом переважали жінки з вищою освітою та середньою спеціальною освітою, тоді ж як у жінок з гіпотиреозом найбільша кількість була з середньою спеціальною освітою та середньою освітою, що підтверджує більшу обізнаність про здоров'я серед освічених верств населення.

Серед 147 обстежених жінок виявлено, що 98 (66,66 %) із них були міським населенням, а 49 (33,34 %) – становило сільське населення. Суттєвого впливу на обстежувані групи розподіл міського та сільського населення не виявив.

Оцінюючи шкідливі звички пацієнток (паління та вживання алкоголю), було виявлено, що серед усіх обстежених 46 осіб (31,29 %) становили курці, вживання алкоголю відмічалось у 9 осіб (6,12 %). Виявлено, що найбільша кількість жінок, які палять, зустрічалась у групі жінок з аутоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом, що може слугувати пусковим механізмом у виникненні гіпофункції ЩЗ на тлі аутоімунного процесу.

Аналізуючи скарги пацієнток, найчастішими проявами були сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, порушення менструально-оваріального циклу, набір ваги, закрепи, знижена працездатність, сонливість, мерзлякуватість, емоційна лабільність (табл. 3.3)

Таблиця 3.3 – Частота скарг у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом

Досліджуваний показник	Обстежувані групи						p
	I група пацієнток АІТ+еутиреоз (n=48)		II група пацієнток АІТ+СКГ (n=49)		III група пацієнток АІТ+ГТ (n=50)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Знижена працездатність	8	16,66	19	38,77	41	82,00	<0,001
Сухість шкіри	7	14,58	16	32,65	32	64,00	<0,05
Ламкість нігтів	8	16,66	15	30,61	29	58,00	<0,05
Випадіння волосся	9	18,75	18	36,73	31	62,00	<0,05
Порушення менструально-оваріального циклу	5	10,41	18	36,73	30	60,00	<0,05
Набір ваги	4	8,33	14	28,57	29	58,00	<0,05
Закрепи	2	4,16	8	16,32	19	38,00	<0,05
Сонливість	1	2,08	11	22,44	28	56,00	<0,05
Мерзлякуватість	1	2,08	10	20,40	27	54,00	<0,05
Емоційна лабільність	6	12,50	20	40,81	40	80,00	<0,001

Виявлено, що пацієнтки із субклінічним гіпотиреозом та гіпотиреозом у 2,0 та у 3,0 рази мають більше скарг порівняно з пацієнтками, функція щитоподібної залози яких є збережена.

Аналізуючи анамнез обстежуваних пацієнок, виявлено обтяженість генетичного анамнезу по ендокринній патології у родичів першої та другої лінії спорідненості (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Особливості сімейного анамнезу та ризику спадковості по патології ендокринної системи

Досліджуваний показник	Обстежувані групи						p
	I група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)		II група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)		III група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Тиреоїдна патологія в загальному	20	41,67	22	44,89	25	50,00	>0,05
Дифузний зоб	9	18,75	9	18,37	8	16,00	>0,05
Аутоімунний тиреоїдит	7	14,58	8	16,33	9	18,00	>0,05
Гіпотиреоз	4	8,33	5	10,20	8	16,00	>0,05
Надлишкова вага або ожиріння	5	10,42	13	26,53	19	38,00	<0,05
Цукровий діабет 1 тип	0	0,00	0	0,00	1	2,00	>0,05
Цукровий діабет 2 тип	1	2,08	3	6,12	3	6,00	>0,05
Інша ендокринна патологія	0	0,00	0	0,00	1	2,00	>0,05

З наведених у таблиці 3.4 даних можна зробити висновок, що у пацієнок з аутоімунним тиреоїдитом спостерігався обтяжений родинний анамнез по ендокринній патології. Найчастішою патологією серед ендокринної захворюваності у пробандів першої та другої лінії була тиреоїдна патологія – 45,57 %, а також надмірна вага та ожиріння – 25,17 %.

Серед анамнестичних даних обстежуваних пацієнток був проаналізований індекс соматичної патології (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Соматична захворюваність жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом

Досліджуваний показник	Обстежувані групи						p
	I група пацієнток АІТ+еутиреоз (n=48)		II група пацієнток АІТ+СКГ (n=49)		III група пацієнток АІТ+ГТ (n=50)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Хвороби ССС	1	2,08	2	4,08	4	8,00	>0,05
Хронічний тонзиліт	7	14,58	9	18,36	12	24,00	<0,05
Залізодефіцитна анемія	1	2,08	2	4,08	4	8,00	>0,05
Захворювання ШКТ(включаючи ГЕРХ, панкреатит, ЖХК)	2	4,16	3	6,12	5	10,00	>0,05
Захворювання сечовидільної системи (включаючи СКХ, хронічний пієлонефрит)	1	2,08	1	2,04	2	4,00	>0,05
Бронхіальна астма	0	0,00	0	0,00	1	2,00	>0,05
Надлишкова вага або ожиріння	11	22,92	14	28,57	21	42,00	<0,05
Фіброзно-кістозна мастопатія	8	16,66	15	30,61	20	40,00	<0,05

Проаналізувавши дані, які подані у таблиці, можна зробити висновок, що у обстежуваних пацієнток найбільша частка перенесених соматичних захворювань випадала на надлишкову вагу або ожиріння – 31,29 %, фіброзно-кістозну мастопатію – 29,25 %, хронічний тонзиліт – 19,04 %, захворювання ШКТ – 6,80 % та анемію – 4,76 %. Достовірна різниця у індексі соматичної патології була характерна для надлишкової ваги або ожиріння, фіброзно-кістозної мастопатії, хронічного тонзиліту. Дана

патологія у 2,0 рази частіше зустрічалась у пацієток з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

В процесі аналізу акушерсько-гінекологічного анамнезу було проведено оцінку менструальної функції, наявності вагітностей та пологів, огляд гінеколога. Оцінюючи менструальну функцію за допомогою самозвітної анкети, було виявлено що менструальний цикл був регулярним у 71 % обстежених жінок з еутиреозом, у 60,4 % жінок з СКГ, а у жінок з гіпотиреозом, регулярний менструальний цикл було виявлено у 51,2 % обстежуваних. Із прогресуванням гіпотиреозу частота порушень менструального циклу достовірно зростала. Оцінюючи тривалість менструального циклу, виявлено, що середня тривалість менструації у жінок з еутиреозом перебувала у межах  $(4,17 \pm 0,64)$  діб, у пацієток з СКГ –  $(4,44 \pm 0,52)$  діб, у пацієток з гіпотиреозом –  $(4,64 \pm 0,41)$  діб. Достовірної різниці у тривалості менструального циклу у обстежуваних групах не було виявлено. Характер порушення менструальної функції у жінок обстежуваних груп подано у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Характер порушення менструальної функції у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Нозологія	Обстежувані групи						p
	I група пацієток АІТ+еутиреоз (n=48)		II група пацієток АІТ+СКГ (n=49)		III група пацієток АІТ+ГТ (n=50)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Аменорея	0	0,00	2	4,08	6	12,00	>0,05
Опсоменорея	2	4,16	3	6,12	5	10,00	>0,05
Спаніоменорея	1	2,08	2	4,08	4	8,00	>0,05
Пройоменорея	3	6,25	3	6,12	5	10,00	>0,05



Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8
Гіперменорея	3	6,25	4	8,16	6	12,00	>0,05
Гіпоменорея	0	0,00	2	4,08	3	6,00	>0,05
Поліменорея	2	4,16	4	8,16	5	10,00	>0,05
Олігоменорея	0	0,00	1	2,04	2	4,00	>0,05
Альгоменорея	5	10,41	14	28,57	20	40,00	<0,05
Дисменорея	9	18,75	17	34,69	22	44,00	<0,05
Метрорагія	0	0,00	1	2,04	2	4,00	>0,05
Менорагія	1	2,08	3	6,12	6	12,00	>0,05

Найчастішими проявами порушення менструального циклу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом були альгоменорея та дисменорея, при чому альгоменорея зустрічалась у 2,8 раза частіше у пацієнтів з СКГ, порівняно з жінками з еутиреозом та у 4,0 рази частіше у пацієнтів з гіпотиреозом, ніж у жінок з еутиреозом. Дисменорея зустрічалась у 1,8 раза частіше у пацієнтів з СКГ, порівняно із жінками з еутиреозом, а також у 2,4 раза частіше у пацієнтів з гіпотиреозом, порівняно з пацієнтками з еутиреозом.

При аналізі акушерсько-гінекологічного анамнезу виявлено, що у 43 % обстежуваних він був обтяжений (табл. 3.7).

Виявлено, що невиношування вагітності зустрічалось відносно часто, при чому у пацієнок з гіпотиреозом невиношування вагітності зустрічалось у 10,0 раз частіше, ніж у жінок з еутиреозом ( $p < 0,001$ ) та у 2,2 раза частіше, ніж у пацієнтів з СКГ ( $p < 0,05$ ). Також була виявлена висока частота непліддя. Первинне непліддя було діагностоване у 15,64 % від усіх обстежених, а вторинне у 19,04 % від усіх обстежених. При чому у пацієнок з гіпотиреозом первинне непліддя зустрічалось у 2,7 раза частіше, ніж у пацієнок з еутиреозом.

Таблиця 3.7 – Характеристика акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Нозологія	Обстежувані групи						P
	І група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)		ІІ група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)		ІІІ група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. Число	%	
1 Вагітність, яка закінчилась пологами	14	29,16	15	30,61	11	22,00	>0,05
2 і більше вагітностей, які закінчились пологами	12	25,00	11	22,44	11	22,00	>0,05
Попередні вагітності, які закінчились самовільними викиднями у 3-5 тижнів	1	2,08	4	8,16	8	16,00	>0,05
Попередні вагітності, які закінчились самовільними викиднями у 6-12тижнів	1	2,08	3	6,12	7	14,00	>0,05
Попередні вагітності, які закінчились самовільними викиднями у 13-21 тижнів	0	0,00	2	4,08	5	10,00	>0,05
Попередні вагітності, які закінчились передчасними родами у 22-36 тижнів	0	0,00	2	4,08	3	6,00	>0,05
Екстрагенітальна патологія при попередніх родах	2	4,16	5	10,20	7	14,00	>0,05
Ранні гестози	4	8,33	7	14,28	9	18,00	>0,05
Пізні гестози	2	4,16	5	10,20	8	16,00	>0,05
Невиношування вагітності	2	4,16	9	18,36	20	40,00	<0,05
Первинне непліддя	4	8,33	8	16,32	11	22,00	<0,05
Вторинне непліддя	6	12,50	9	18,36	13	26,00	<0,05

Вторинне непліддя у жінок з ГТ зустрічалось у 2,1 раза частіше, ніж у пацієток з еутиреозом, та у 1,4 раза частіше, ніж у пацієток з СКГ. Ці дані підтверджують тісний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної системи і стають поштовхом для пошуку нових підходів до ведення таких пацієнтів.

Загальноклінічний огляд проводився із вимірюванням антропометричних показників (вимірювання зросту та ваги, окружностей талії та стегон) і визначенням ІМТ (табл. 3.8). Розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) проводився за формулою Кетле: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м<sup>2</sup>) і оцінювався за критеріями ВООЗ (1999), згідно з якими знижена маса тіла визначалась при ІМТ <18,5кг/м<sup>2</sup>, нормальний ІМТ визначається при ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, надмірна маса тіла – при ІМТ 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня – при ІМТ 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння II ступеня – при ІМТ 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>, а ожиріння III ступеня – при ІМТ ≥40,0 кг/м<sup>2</sup>.

Таблиця 3.8 – Характеристика антропометричних даних у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Обстежувані групи							
	I група пацієток АIT+еутиреоз (n=48)		II група пацієток АIT+СКГ (n=49)		III група пацієток АIT+ГТ (n=50)		Контрольна група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Недостатня маса тіла <18,5 кг/м <sup>2</sup>	2	4,16	1	2,04	0	0,00	1	3,33
Нормальна маса тіла 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	35	72,92	34	69,39	29	58,00	23	76,67
Надлишкова маса тіла 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	8	16,67	7	14,29	10	20,00	4	13,34
Ожиріння I ступеня 30-34,9 кг/м <sup>2</sup>	2	4,17	5	10,20	6	12,00	1	3,33
Ожиріння II ступеня 35-39,9 кг/м <sup>2</sup>	1	2,08	2	4,08	4	8,00	1	3,33
Ожиріння III ступеня >40 кг/м <sup>2</sup>	0	0	0	0	1	2,00	0	0

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Окружність талії <80 см	35	72,92	25	51,02	19	38,00	23	76,66
Окружність талії 80-87 см	10	20,83	17	34,69	20	40,00	5	16,66
Окружність талії >88 см	3	6,25	7	14,29	11	22,00	2	6,66
Співвідношення ОТ/ОС $\leq 0,85$	40	83,33	37	75,51	33	66,00	26	86,67
Співвідношення ОТ/ОС $> 0,86$	8	16,67	12	24,49	17	34,00	4	13,33

При аналізі антропометричних даних виявлено, що 66,67 % від усіх обстежених мали нормальний ІМТ, у 2,04 % виявлена недостатня маса тіла, у 17,00 % обстежених діагностована надмірна маса тіла, 8,85 % обстежених мали ожиріння I ступеня, 4,76 % жінок – ожиріння II ступеня, а 0,68 % обстежених – ожиріння III ступеня (рис. 3.4).

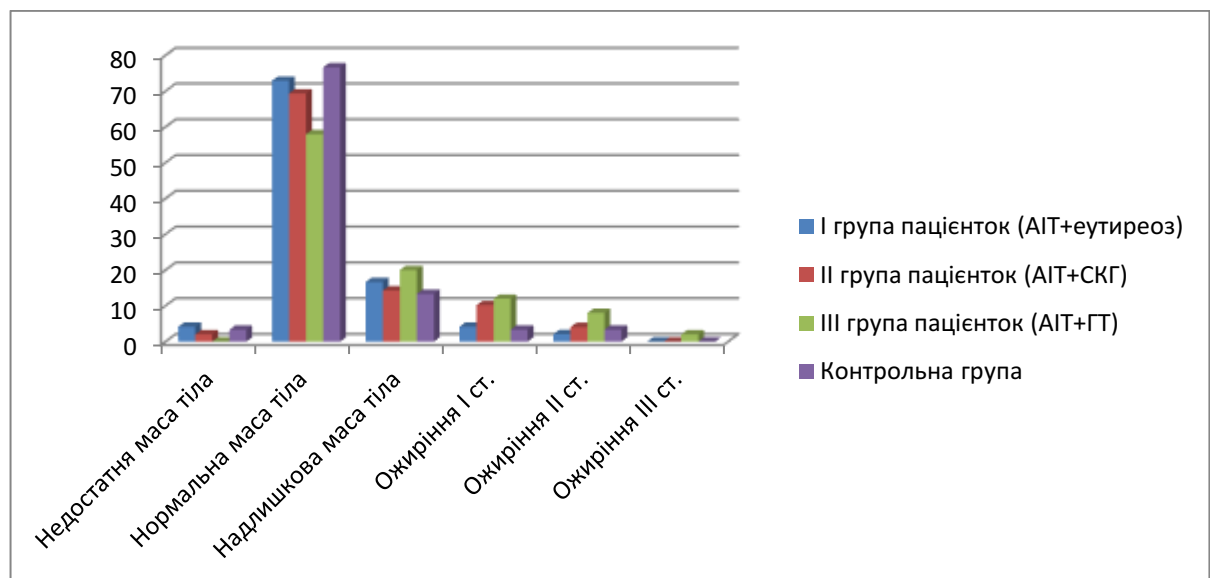


Рисунок 3.4 – Розподіл обстежених жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом за ІМТ

Виявлено, що у пацієнтів з еутиреозом частка жінок із нормальною масою тіла була 72,92 %, менша частка обстежених становила жінки з

надмірною вагою – 16,67 % обстежених, а пацієнти з ожирінням становили – 6,25 %. Серед пацієнтів з СКГ, жінки із нормальним ІМТ становили 69,39 %, з надмірною вагою – 14,29 %, та з ожирінням I та II ступеня – 14,28 %. Серед пацієнтів з гіпотиреозом, нормальна маса тіла була у 58 % жінок, з надмірною вагою – 20 %, а 22 % обстежуваних становили пацієнти із ожирінням. Абдомінальний тип відкладання жирової тканини виявлено у 16,67 % пацієнтів з еутиреозом, у 24,49 % пацієнтів з СКГ, та у 34,00 % пацієнтів з гіпотиреозом.

Проаналізувавши клініко-анамнестичні дані пацієток усіх обстежуваних груп та пацієток контрольної групи, можна зробити висновок, що обрані нами групи співставимі, однорідні за віком, сімейним та соціальним статусом, анамнестичними даними, клінічними характеристиками, антропометричними показниками, що дозволяє пародовжувати проведення подальших поетапних, порівняльних досліджень.

### 3.2 Функціональний стан щитоподібної залози та гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Дослідження функціонального стану щитоподібної залози проводили за допомогою визначення рівнів гормонів ТТГ, Т4в, Т3в. Наявність аутоімунного процесу у щитоподібній залозі підтверджували шляхом визначення рівнів АТПО та АТТГ.

Для постановки діагнозу аутоімунний тиреоїдит використовували X Міжнародну статистичну класифікацію хвороб. Діагноз аутоімунного тиреоїдиту встановлювали за наявності двох із трьох основних критеріїв: на основі підвищеного рівня ТТГ, підвищеного принаймні вдвічі титру антитіл до ТПО і даних ультразвукової діагностики щитоподібної залози [185, 186].

Функціональний стан щитоподібної залози обстежених жінок зображено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9 – Функціональний стан щитоподібної залози в усіх досліджуваних групах

Показник	Обстежувані групи			
	I група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)	II група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)	III група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)	Контрольна група (n=30)
ТТГ (мМО/л)	1,73 ± 0,06	4,90 ± 0,22 **	14,35 ± 0,51 ***	1,66 ± 0,09
Т4в (пмоль/л)	16,40 ± 0,30	13,05 ± 0,20 *	9,01 ± 0,18 ***	15,90 ± 0,40
Т3в (нмоль/л)	3,36 ± 0,05	3,07 ± 0,04 *	1,67 ± 0,01 **	3,43 ± 0,07
АТПО (МО/мл)	294,25 ± 12,35 ***	643,18 ± 16,53 ***	1013,61 ± 22,28 ***	18,23 ± 1,28
АТТГ (МО/мл)	275,95 ± 12,09 ***	604,30 ± 17,29 ***	921,76 ± 11,81 ***	20,62 ± 1,49
Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 порівняно з контролем.				

При проведенні порівняльного аналізу тиреоїдного статусу у обстежуваних жінок було виявлено, що середній рівень ТТГ був достовірно вищий у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та субклінічним гіпотиреозом та пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом, у порівнянні із пацієнтами з еутиреозом та пацієнтами контрольної групи (p<0,001). А також рівень ТТГ був достовірно вищим у пацієнтів з гіпотиреозом, у порівнянні із пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом (p<0,001).

Усі пацієнти, які були обстежені, на момент первинного звернення терапії не отримували.

Для підтвердження гіпофункції щитоподібної залози проводили аналіз вільних гормонів, тироксину вільного (Т4в) та трийодтироніну вільного

(ТЗв). Встановлено, що рівень Т4в (референтні значення 11,5-22,7 пмоль/л) мав тенденцію до зниження у групі із субклінічним гіпотиреозом, порівняно із групою з еутиреозом ( $p < 0,05$ ) та був достовірно нижчим у пацієнтів з гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами з еутиреозом та пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Щодо рівня ТЗв (референтні значення 1,8-4,2 нмоль/л), то не було виявлено суттєвої різниці між даними у пацієнтів з АІТ та еутиреозом та пацієнтами контрольної групи, щодо пацієнтів з АІТ та гіпотиреозом, рівень ТЗв у них був нижчим порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,01$ ) (рис. 3.4).

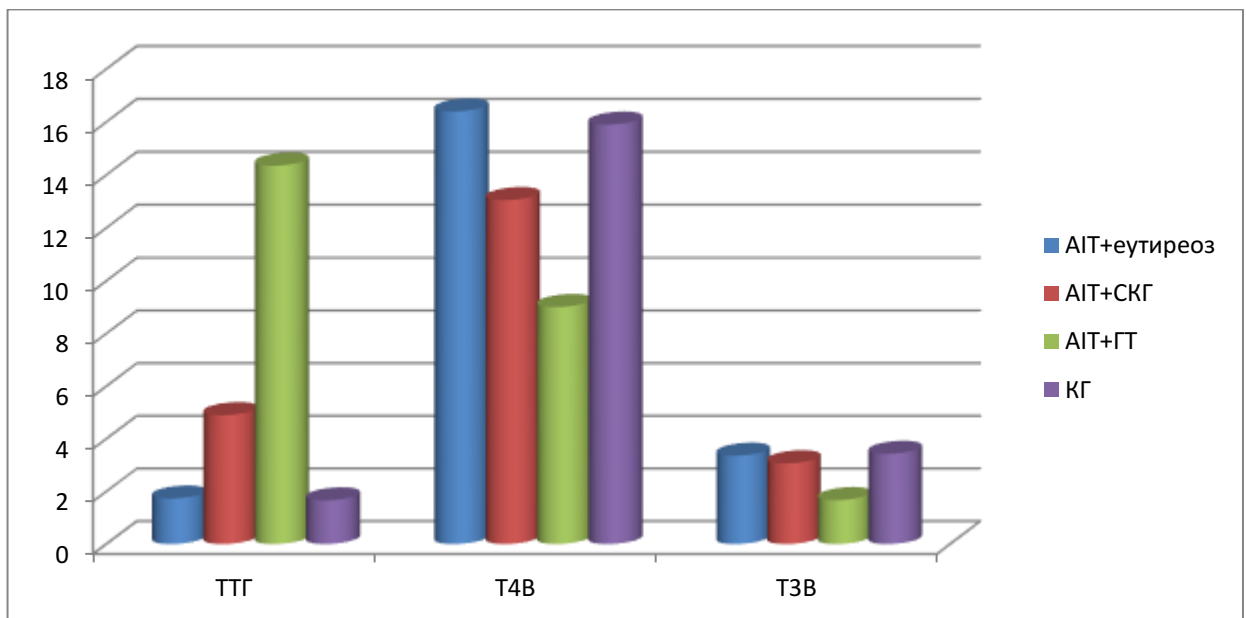


Рисунок 3.4 – Тиреоїдний статус обстежених пацієнток

При аналізі показників рівнів антитіл до тиреопероксидази та антитіл до тиреоглобуліну було діагностовано статично достовірне підвищення їх титрів у жінок усіх обстежуваних груп, у порівнянні із жінками контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Виявлено, що рівень антитіл зростав при гіпофункції щитоподібної залози. Середній рівень АТПО (референтні значення  $< 35$  МО/мл) у пацієнтів із збереженою функцією щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту становив  $(294,25 \pm 12,35)$  МО/мл; у пацієнтів

із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту рівень АТПО перебував у межах  $(643,18 \pm 16,53)$  МО/мл; у жінок з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту –  $(1013,61 \pm 22,28)$  МО/мл; у жінок контрольної групи –  $(18,23 \pm 1,28)$  МО/мл. Рівень АТТГ (референтні значення  $<115$  МО/мл) у пацієток I досліджуваної групи перебував у межах  $(275,95 \pm 12,09)$  МО/мл; у пацієток II групи становив –  $(604,30 \pm 17,29)$  МО/мл; у пацієток III досліджуваної групи –  $(921,76 \pm 11,81)$  МО/мл; у жінок контрольної групи –  $(20,62 \pm 1,49)$  МО/мл.

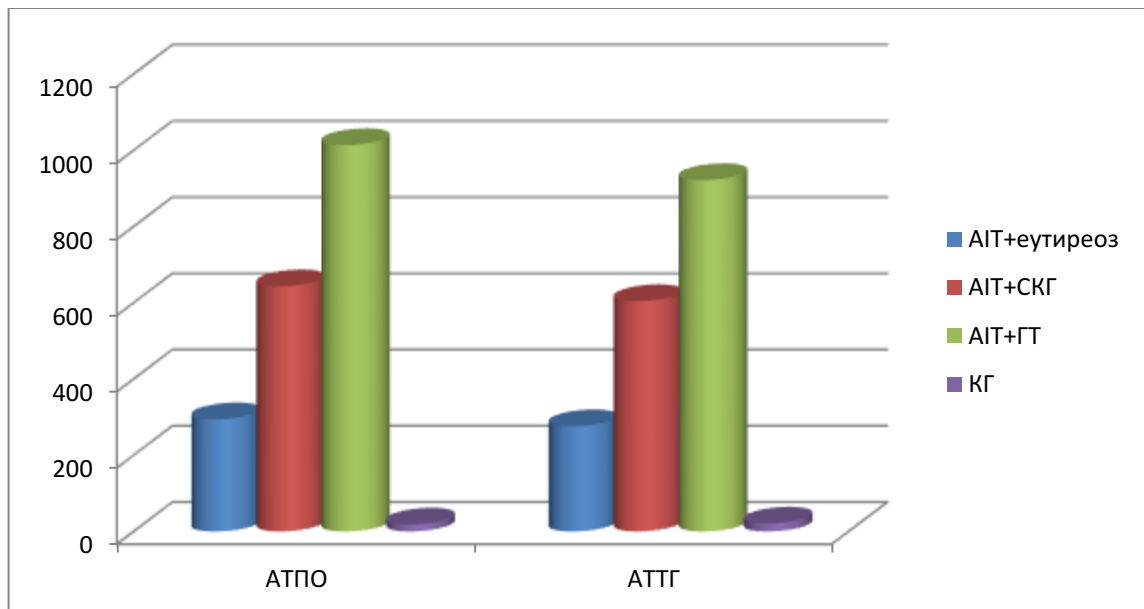


Рисунок 3.5 – Рівень антитиреоїдних антитіл у обстежених пацієток

При оцінці результатів ультразвукового обстеження щитоподібної залози нами не було виявлено залежності між об'ємом щитоподібної залози та рівнем ТТГ та антитиреоїдних антитіл. У жінок з АІТ та еутиреозом V залози перебував у межах  $15,67 \pm 1,32$  см<sup>3</sup>, у жінок з АІТ та СКГ об'єм щитоподібної залози перебував у межах  $15,49 \pm 1,17$  см<sup>3</sup>, у жінок з АІТ та ГТ об'єм щитоподібної залози перебував у межах  $14,98 \pm 1,46$  см<sup>3</sup>. Відмічалась неоднорідність ехоструктури, чергування гіпо- та гіперехогенних ділянок.

Наявність тісного функціонального взаємозв'язку тиреоїдної та репродуктивної систем спричинює високу ймовірність розвитку поєднаних



порушень. При цьому відомо про центральні механізми регулювання та прямого взаємозв'язку між тиреоїдними гормонами та яєчниками [187-189]. Тиреоїдні гормони забезпечують ряд важливих процесів, таких як: визрівання фолікулу, овуляція та формування жовтого тіла в яєчниках. Знижений рівень тиреоїдних гормонів, який є важливою патогенетичною ланкою розладів оваріо-менструального циклу, призводить до виникнення змін в основному обміні, а також чинить негативний вплив на злагоджений механізм функціонування репродуктивної системи [190, 191].

З метою вивчення гормонального гомеостазу жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом додатково визначали рівень статевих гормонів, а саме естрадіолу та прогестерону, рівень гонадотропних гормонів, а саме фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, для дослідження фолікулярного резерву яєчників досліджували рівень антимюллерового гормону (табл. 3.10). Дослідження рівня гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину) проводили у 1-3 день менструально-оваріального циклу.

При аналізі результатів дослідження гормонального гомеостазу жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом виявлено зниження рівня естрадіолу при гіпофункції щитоподібної залози. Середній рівень естрадіолу був найнижчим у групі жінок із АІТ та гіпотиреозом, а також відмічалось зниження естрадіолу у пацієток з субклінічним гіпотиреозом, порівняно з жінками з еутиреозом та контрольною групою.

При аналізі рівня прогестерону було виявлено деяке зниження його рівня у пацієток з аутоімунним тиреоїдитом, у порівнянні із пацієтками контрольної групи, при цьому зниження рівня прогестерону було більш значним у пацієток з АІТ та гіпотиреозом, порівнюючи із жінками, у яких функція щитоподібної залози була збережена.

Таблиця 3.10 – Вміст гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Показник	Обстежувані групи			
	I група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)	II група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)	III група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)	Контроль-на група (n=30)
Естрадіол (пг/мл)	83,95 ± 0,62 **	76,62 ± 1,22 ***	70,15 ± 0,58 ***	98,86 ± 1,58
Прогестерон (пг/мл)	2,88 ± 0,12 **	2,53 ± 0,11 **	2,08 ± 0,09 ***	3,98 ± 0,10
Тестостерон (пг/мл)	1,13 ± 0,15	1,29 ± 0,17 *	1,47 ± 0,18 **	1,05 ± 0,04
Пролактин (нГ/мл)	11,48 ± 0,32 **	13,78 ± 0,41 ***	20,93 ± 0,71 ***	9,43 ± 0,18
ФСГ (МОд/мл)	5,79 ± 0,14	8,78 ± 0,23 **	11,10 ± 0,41 ***	5,23 ± 0,12
ЛГ (МОд/мл)	6,59 ± 0,16 *	10,81 ± 0,31 **	12,93 ± 0,44 ***	5,72 ± 0,09
АМГ (нГ/мл)	2,15 ± 0,11 **	1,73 ± 0,07 ***	1,56 ± 0,10 ***	3,46 ± 0,11
Примітка. *– p<0,05, **– p<0,01, ***– <0,001 порівняно з контролем.				

При оцінці рівня пролактину відмічено підвищення його рівня у пацієнок з аутоімунним тиреоїдитом, порівняно з пацієнтками контрольної групи. Підвищення рівня пролактину корелювало із збільшенням рівня тиреотропного гормону та збільшенням рівнів АТПО та АТТГ. Отже, найвищі показники рівня пролактину виявлено у пацієнтів з гіпотиреозом. Підвищення рівня пролактину було достовірно вище у пацієнок з гіпотиреозом та субклінічним гіпотиреозом, порівнюючи із жінками з еутиреозом, а також контрольною групою.

Аналізуючи рівні гонадотропних гормонів, а саме ФСГ та ЛГ, виявлено підвищення їх рівня у пацієнок із аутоімунним тиреоїдитом, у порівнянні із контрольною групою. Рівні гонадотропних гормонів підвищувались із збільшенням рівня ТТГ, АТПО та АТТГ. Рівень ФСГ у жінок із СКГ був у 1,8 раз вищим, ніж у жінок з еутиреозом; у пацієнок з ГТ у 1,1 раза вищим,

ніж у жінок з СКГ, та у 2,0 рази вищим, ніж у жінок з еутиреозом. Рівень ЛГ у пацієток із СКГ був у 1,5 рази вищим, ніж у еутиреоїдній групі пацієток, у жінок з ГТ у 1,3 рази вищим, ніж у пацієток з СКГ, та у 2,0 рази вищим, ніж у групі пацієток з еутиреозом.

При аналізі рівня антимюллерового гормону виявлено прогресуюче зниження його рівня при виявленні гіпофункції щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Рівень АМГ був достовірно нижчим у пацієток з гіпотиреозом, порівняно з контрольною групою пацієток ( $p < 0,001$ ). Рівень АМГ був у 1,4 рази вищим у пацієток, функція залози яких є збереженою, у порівнянні з пацієтками з гіпотиреозом.

Також визначали залежність гонадотропних, статевих та антимюллерового гормону залежно від віку обстежуваних пацієток. Із збільшенням віку обстежуваних жінок чітко простежувалось зниження концентрації антимюллерового гормону, при чому більш виражене зниження антимюллерового гормону було виявлено у групі пацієток з гіпотиреозом, середній рівень АМГ становив ( $1,56 \pm 0,10$ ) нг/мл, тоді ж як у контрольній групі – ( $3,46 \pm 0,11$ ) нг/мл.

У ході дослідження виявилось, що у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом із еутиреозом відзначають овуляторні менструальні цикли з недосконалим оогенезом, що підтверджується статистично достовірним зниженням естрадіолу на фоні незначно підвищених, або нормальних рівнів гонадотропних гормонів. При виявленій гіпофункції щитоподібної залози відбувається прогресуюче підвищення гонадотропних гормонів та зниження естрадіолу, що є передумовою зниження оваріального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону.

Результати проведеного дослідження доводять, що аутоімунний тиреоїдит є чинником, який сприяє ранньому розвитку гіпоестрогенемії, який в ранньому репродуктивному віці спричиняє проблеми непліддя, а у пізньому

репродуктивному віці сприяє розвитку раннього клімактеричного синдрому. У зв'язку із цим, проведення своєчасної діагностики та лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом є вкрай важливим.

### 3.3 Вуглеводневий та ліпідний обмін у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом

Гормони щитоподібної залози – важливі компоненти для метаболічних процесів. Тиреоїдні гормони шляхом позитивної транскрипційної регуляції м'яз/жирового специфічного глюкозного транспортера впливають на стимуляцію ліполізу, а також на метаболізм карбогідратів в скелетній мускулатурі [192-194]. Всі ці впливи пов'язані з дією інсуліну, який є синергістом тиреотропного гормону та індукує ріст тканини щитоподібної залози. Слід зазначити, що в умовах йододефіцитного регіону, до якого належить Тернопільська область, клітини щитоподібної залози особливо сприйнятливі до ТТГ. Рівень ТТГ  $>2,5$  мОд/л асоціюється із підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних захворювань та розвитком ендотеліальної дисфункції. Субклінічний гіпотиреоз розцінюється як синдром хронічного неспецифічного запалення. ТТГ впливає на підвищення продукції TNF- $\alpha$ , СРБ, ІЛ-6, а також збільшує швидкість осідання еритроцитів. Підтверджено взаємозв'язок між зниженою функцією щитоподібної залози та дисліпідемією. Достовірна кореляція між маніфестним гіпотиреозом і гіперхолестеролемією визнана давно, проте, з'являються дані про такий взаємозв'язок із СКГ. Інсулінорезистентність також впливає на співвідношення між рівнем ТТГ та холестерином. В результаті, пацієнти з підвищеним рівнем ТТГ і інсулінорезистентністю мають більші ризики розвитку дисліпідемії [195].

Тому дослідження вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієток з тиреоїдними розладами є вкрай важливим.

Усім обстеженим пацієнтам було проведено тест толерантності до вуглеводів. Аналізуючи дані вуглеводного обміну (табл. 3.11), виявлено, що серед усіх обстежених пацієток із аутоімунним тиреоїдитом у 9 (6,12 %) із них виявлено порушення глікемії натще, а у 18 (12,24 %) жінок – порушення толерантності до вуглеводів.

Таблиця 3.11 – Вуглеводневий обмін у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Показник	Обстежувані групи			
	I група пацієток АІТ+еутиреоз (n=48)	II група пацієток АІТ+СКГ (n=49)	III група пацієток АІТ+ГТ (n=50)	Контрольна група (n=30)
Глюкоза натще (ммоль/л)	4,63 ± 0,08	5,28 ± 0,06 **	5,74 ± 0,09 **	4,54 ± 0,08
Постпрандіальна глікемія (ммоль/л)	5,54 ± 0,07	5,89 ± 0,08 *	6,95 ± 0,10 **	5,40 ± 0,07
Глікований гемоглобін HbA1c(%)	4,99 ± 0,06	5,56 ± 0,06 *	5,92 ± 0,08 **	4,90 ± 0,05
Інсулін (мкОд/мл)	11,68 ± 0,30 *	14,46 ± 0,31 **	19,02 ± 0,71 ***	10,68 ± 0,11
Індекс НОМА-ІР	2,48 ± 0,07	2,75 ± 0,08 **	3,41 ± 0,12 ***	2,23 ± 0,11
Примітка. *– p<0,05, **–p<0,01, ***–<0,001, у порівнянні із контролем.				

При цьому, серед жінок з АІТ та еутиреозом у 1 пацієтки виявлено порушення глікемії натще, у 3 пацієток – порушення толерантності до вуглеводів. Серед пацієток з АІТ та СКГ, порушення глікемії натще виявлено у 3 пацієток, порушення толерантності до вуглеводів у 7 жінок. Серед пацієток з АІТ та гіпотиреозом порушення глікемії натще виявлено у 5 пацієток, порушення толерантності до вуглеводів у 8 жінок. Отже, частіше

порушення показників глікозотолерантного тесту було виявлено у пацієнок з гіпотиреозом і корелювало із ІМТ.

Відповідно до даних тесту толерантності до вуглеводів, рівень HbA1c був підвищений до референтних меж, які характерні для предіабету у 2 (4,16 %) пацієнок з АІТ та еутиреозом, середній рівень HbA1c у них перебував у межах  $(4,99 \pm 0,06)$  %. Щодо пацієнок з АІТ та СКГ, рівень HbA1c, який характерний для предіабету був виявлений у 4 (8,16 %) пацієнок, середній рівень HbA1c у даній групі  $(5,56 \pm 0,06)$  %. Щодо пацієнок з АІТ та гіпотиреозом, рівень HbA1c, який характерний для предіабету, виявлено у 7 (14,00 %) пацієнок, середній рівень HbA1c у даній групі –  $(5,92 \pm 0,08)$  %.

Щодо рівня інсуліну натще, даний показник перевищував референтні межі у 18 (12,24 %) пацієнок, найбільш достовірно підвищення рівня базального інсуліну було виявлено у групі пацієнок з гіпотиреозом, середній рівень базального інсуліну у даній групі пацієнок становив  $(19,02 \pm 0,71)$  мкОд/мл, що в 1,5 раза перевищувало рівень у групі пацієнок з еутиреозом, та в 1,8 раза перевищувало рівень у контрольній групі пацієнок.

Аналізуючи індекс НОМА, було виявлено що серед усіх обстежених у 18 (12,24 %) пацієнок присутня інсулінорезистентність, серед них 2 пацієнти з АІТ та еутиреозом, 5 пацієнтів з АІТ та СКГ, 11 пацієнтів із АІТ та ГТ.

Порушення вуглеводного обміну частіше виявлялись у пацієнтів з гіпофункцією щитоподібної залози, що підтверджує зв'язок порушень вуглеводного обміну із гіпофункцією щитоподібної залози.

Для оцінки ліпідного обміну використовували дані ліпідограми, які включали показники загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності.

Показники ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом подано у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Ліпідний обмін у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Показник	Обстежувані групи			
	I група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)	II група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)	III група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)	Контрольна група (n=30)
ЗХ (ммоль/л)	4,52 ± 0,10	4,88 ± 0,08*	5,85 ± 0,11***	4,44 ± 0,03
ТГ (ммоль/л)	1,64 ± 0,05	1,85 ± 0,07*	2,28 ± 0,07***	1,58 ± 0,09
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,33 ± 0,05	2,63 ± 0,06*	2,95 ± 0,08**	2,27 ± 0,03
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,36 ± 0,05	1,26 ± 0,05	1,19 ± 0,06**	1,32 ± 0,03
КА	2,15 ± 0,06	2,82 ± 0,08*	3,11 ± 0,10**	2,10 ± 0,07

Примітка. \*– p<0,05, \*\*–p<0,01, \*\*\*–<0,001 порівняно з контролем.

Для жінок з гіпофункцією щитоподібної залози характерним є порушення ліпідного обміну. Аналізуючи дані ліпідів крові обстежуваних пацієнок, було діагностовано дисліпідемію у 24 (16,32 %) пацієнок.

Виявлено достовірне збільшення рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів і достовірне зниження рівня ЛПВЩ у пацієнтів з гіпотиреозом, порівняно з пацієнтами з еутиреозом та контрольної групи.

Щодо пацієнок з СКГ, то у даній групі також спостерігалась тенденція до збільшення рівнів загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів, дані показники були вірогідно вищими порівняно з групою пацієнок з еутиреозом.

Коефіцієнт атерогенності був у 1,4 раза вищим у пацієнок з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами із еутиреозом, у 1,1 раза вищий порівняно з жінками із СКГ та у 1,5 раза вищий порівняно з контрольною групою.

Провівши аналіз усіх показників ліпідограми в III групах пацієнок, можна зробити висновок, що жінки із аутоімунним тиреоїдитом мають схильність до розвитку дисліпідемій, при цьому дана схильність більш виражена у пацієнок із субклінічним гіпотиреозом та часто діагностується у пацієнок із гіпотиреозом, що є несприятливим чинником і разом із інсулінорезистентністю сприяє формуванню метаболічного синдрому та веде до порушень функціонування репродуктивної системи.

#### 3.4 Оцінка рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

За оцінками ВООЗ масштаби поширеності дефіциту вітаміну D досягли рівня глобальної пандемії. Епідеміологічні дослідження свідчать, що в Україні дефіцит вітаміну D діагностується у більшості населення – 81,8 %, 13,6 % населення має його недостатність і лише 4,6 % резидентів мали достатній рівень 25(OH)D [196, 197].

Дослідження рівня 25 (OH)D проводили у осінньо-зимовий період, щоб мінімізувати сезонний вплив на рівень в сироватці крові. Оцінка результатів здійснювалась за рекомендаціями експертів Центральної Європи, згідно з якими нормальне значення 25(OH)D – 30-50 нг/мл; недостатність вітаміну D 29,9-20 нг/мл; дефіцит вітаміну D – 19,9-10 нг/мл; важкий дефіцит вітаміну D – менше 10 нг/мл. Забір зразків крові здійснювали з жовтня по квітень, щоб зменшити вплив сезонного фактору [198, 199].

Провівши аналіз показника 25(OH)D, виявлено, що середній рівень його у обстежуваних пацієнок перебував у межах  $(16,49 \pm 0,49)$  нг/мл. При цьому рівень 25 (OH)D перебував у оптимальних межах у 6 (4,08 %) пацієнтів, у межах недостатності у 43(29,26 %) пацієнтів, дефіцит 25 (OH)D було виявлено у 74 (50,34 %) хворих, важкий дефіцит 25 (OH)D діагностовано у 24 (16,32 %) пацієнок (рис. 3.6).



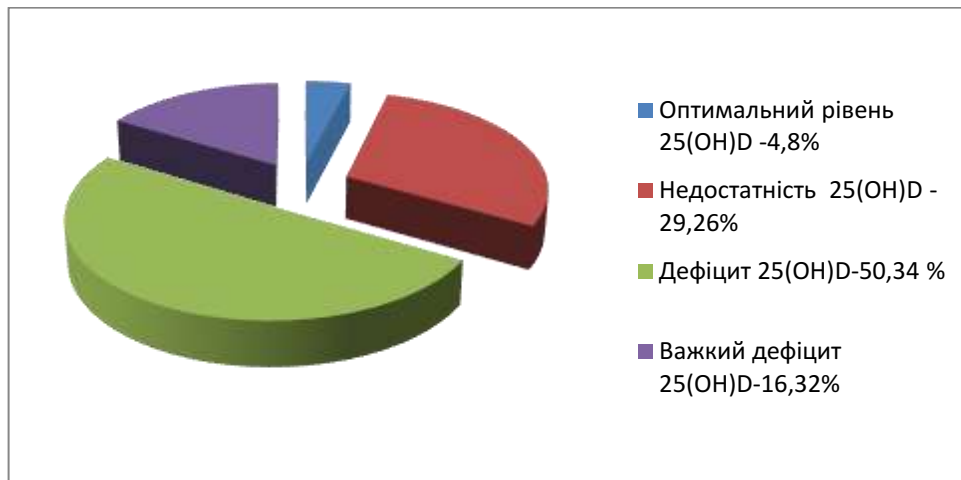


Рисунок 3.6 – Вітамін-D статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Щодо пацієток контрольної групи, середній рівень 25 (ОН)D у даній групі становив  $(27,72 \pm 1,92)$  нг/мл, при цьому оптимальний рівень вітаміну D був виявлений у 8 (26,66 %) обстежуваних, недостатність вітаміну D у 19 (63,34 %) жінок, а дефіцит вітаміну D у 3 (10,00 %) осіб, не було виявлено жінок із важким дефіцитом вітаміну D (рис. 3.7).

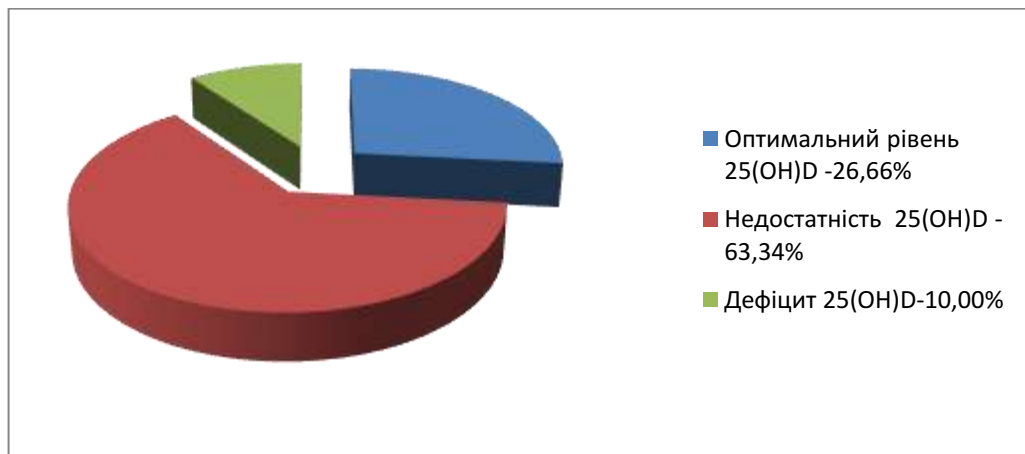


Рисунок 3.7 – Вітамін-D статус у жінок репродуктивного віку контрольної групи

Детальна характеристика показників 25(ОН)D у всіх обстежуваних групах подана у таблиці 3.12.

Таблиця 3.12 – Рівень 25(OH)D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Рівень 25(OH)D (нг/мл)	Обстежувані групи							
	I група пацієток АIT+еутиреоз (n=48)		II група пацієток АIT+СКГ (n=49)		III група пацієток АIT+ГТ (n=50)		Контроль-на група (n=30)	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Оптимальний рівень 30-50 нг/мл	3	6,26	2	4,08	1	2,00	8	26,66
Недостатність 25(OH)D 20-29,9 нг/мл	26	54,16	10	20,41	7	14,00	19	63,34
Дефіцит 25(OH)D 10-19,9 нг/мл	19	39,58	30	61,22	25	50,00	3	10,00
Важкий дефіцит 25(OH)D <10 нг/мл	0	0,00	7	14,29	17	34,00	0	0,00

Порівняльна характеристика дослідження рівня 25(OH)D в жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом показала достовірну відмінність між показником в III обстежуваних групах та в порівнянні із контрольною групою (рис. 3.8).

Середній рівень 25(OH)D у пацієток з АIT та еутиреозом становив  $(21,18 \pm 0,55)$  нг/мл. Найчастіше у даній групі пацієнтів зустрічалась недостатність вітаміну D (у 54,16 % пацієнтів).

Щодо пацієнтів із АIT та субклінічним гіпотиреозом, середній рівень 25(OH)D перебував у межах  $(15,63 \pm 0,64)$  нг/мл. У даній групі пацієнтів найчастіше переважав дефіцит вітаміну D (у 61,22 % пацієнтів).

У пацієнтів з АIT та гіпотиреозом середній рівень 25(OH)D становив  $(12,81 \pm 0,84)$  нг/мл. У даній групі пацієнтів найчастіше мав місце дефіцит (50,00 %) та важкий дефіцит (34,00 %) вітаміну D.

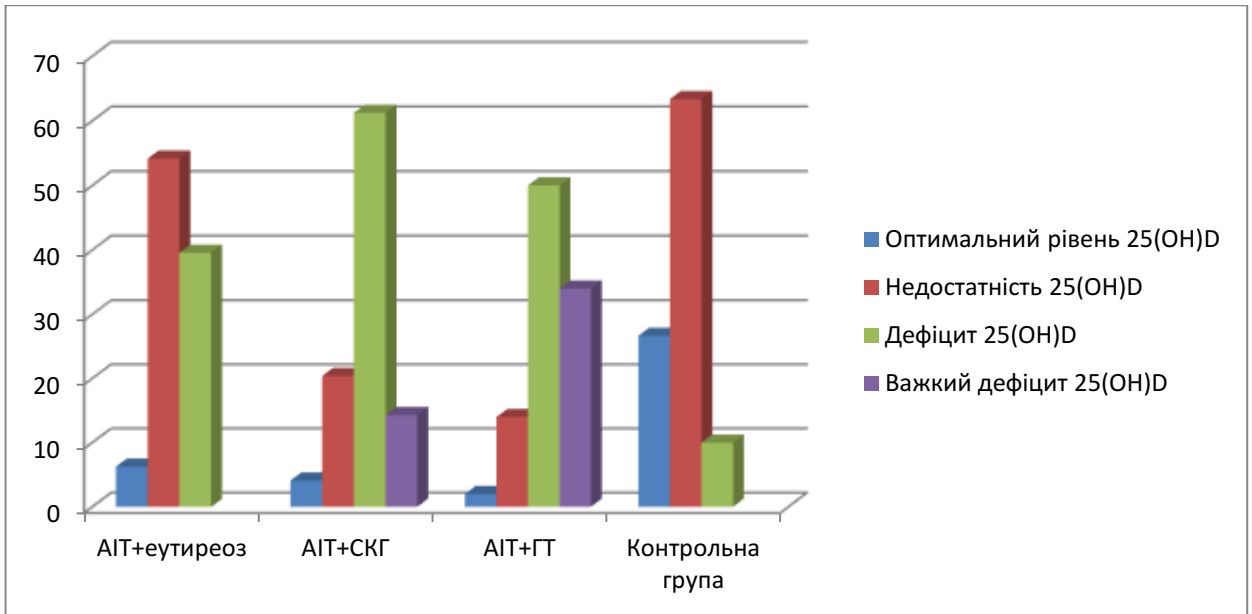


Рисунок 3.8 – Вітамін-D статус у жінок репродуктивного віку усіх обстежених груп

Виявлено, що дефіцит вітаміну D зустрічався у 1,5 раза частіше у пацієнтів із СКГ в порівнянні із жінками з еутиреозом. Встановлено, що важкий дефіцит вітаміну D зустрічався у 2,4 раза частіше у пацієнтів з гіпотиреозом, у порівнянні із пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом.

Відомо, що ожиріння є одним із чинників, який сприяє розвитку дефіциту вітаміну D [200, 201].

Нами проаналізовано статус забезпечення вітаміну D у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням (рис. 3.9).

Серед усіх обстежених пацієток 25 (17,00 %) із них мали надмірну вагу, рівень 25(OH)D у них становив  $(15,27 \pm 0,86)$  нг/мл. Ожиріння I ступеня було виявлено у 13 (8,85 %) жінок, рівень 25(OH)D становив  $(12,17 \pm 0,89)$  нг/мл. Ожиріння II та III ступеня виявлено у 8 (5,44 %) обстежених, середній рівень 25(OH)D у них перебував у межах  $(10,11 \pm 0,84)$  нг/мл.

Проведене дослідження довело, що у жінок з аутоімунним тиреоїдитом діагностується недостатність або дефіцит вітаміну D. Виявлено, що пацієнти із зниженою функцією щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту

частіше мають дефіцит або важкий дефіцит вітаміну D, у пацієнтів, функція щитоподібної залози яких є збережена, рівень вітаміну D частіше перебуває у межах недостатності.

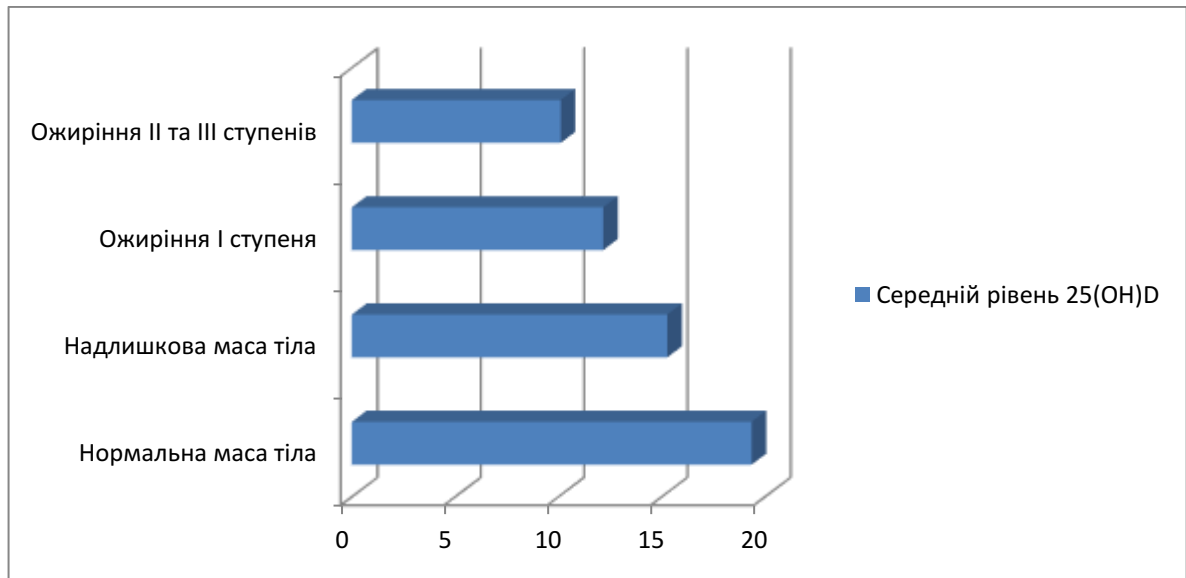


Рисунок 3.9 – Вітамін-D статус у жінок репродуктивного віку залежно від ІМТ

Також спостерігалась залежність між ІМТ пацієнтів та рівнем 25(OH)D. Із збільшенням ваги пацієнтів ступінь забезпеченості вітаміном D знижувався.

### 3.5 Цитокиновий статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Основною ланкою патогенезу аутоімунного тиреоїдиту є аутоімунне запалення, яке супроводжується порушенням метаболічного статусу та цитокинового профілю, до якого входять такі біологічно активні сполуки, як інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, інтерферони [202].

Виявлено, що цитокиновий статус пацієнок з аутоімунним тиреоїдитом істотно змінений порівняно з пацієнтками контрольної групи (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Показники цитокінового статусу у пацієнтів репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Досліджу- ваний показник	Обстежувані групи			
	I група пацієток (n=48)	II група пацієток (n=49)	III група пацієток (n=50)	Контроль- на група (n=30)
TNF- $\alpha$ пг/мл	5,76 $\pm$ 0,77***	7,02 $\pm$ 0,51***	7,62 $\pm$ 0,49***	1,40 $\pm$ 0,38
IL-6 пг/мл	21,52 $\pm$ 0,30***	23,99 $\pm$ 1,24***	27,02 $\pm$ 0,74***	5,74 $\pm$ 1,12
IL-17 пг/мл	4,48 $\pm$ 0,42**	5,44 $\pm$ 0,22***	6,53 $\pm$ 0,53***	1,72 $\pm$ 0,29
IL-23 пг/мл	21,68 $\pm$ 0,71***	28,03 $\pm$ 0,51***	36,09 $\pm$ 0,50***	7,83 $\pm$ 0,40
Примітка. *– p<0,05, **–p<0,01, ***–<0,001 порівняно з контролем.				

У хворих на аутоімунний тиреоїдит рівень TNF- $\alpha$  перебував у межах (6,81  $\pm$  0,97) пг/мл, тоді як у пацієток контрольної групи (1,40  $\pm$  0,38) пг/мл. Рівень IL-6 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом становив (24,21  $\pm$  2,69) пг/мл, у пацієток контрольної групи – (5,74  $\pm$  1,12) пг/мл. Рівень IL-17 у пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом перебував у межах (5,33  $\pm$  0,97) пг/мл, у пацієток контрольної групи – (1,72  $\pm$  0,29) пг/мл. Рівень IL-23 у обстежуваних пацієнтів становив (24,84  $\pm$  3,26) пг/мл, у пацієнтів контрольної групи – (7,83  $\pm$  0,40) пг/мл.

При цьому показники цитокінового статусу достовірно були вищими у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, порівняно з пацієнтами контрольної групи, також виявлені зміни мали свої особливості залежно від клінічного варіанту аутоімунного захворювання.

Аналізуючи дані цитокінового статусу виявлено, що рівень TNF- $\alpha$  був достовірно вищим в 1,3 раза у групі пацієнтів з АІТ та гіпотиреозом, порівняно з групою пацієнтів з АІТ та еутиреозом та у 5,4 раза у групі жінок з АІТ та гіпотиреозом, порівняно з контрольною групою пацієнтів.

Щодо рівня IL-6, то він був підвищений у жінок з гіпотиреозом у 4,7 раза порівняно з контрольною групою. У групі пацієнтів із субклінічним

гіпотиреозом, рівень ІЛ-6 був вищим у 4,2 раза порівняно з контрольною групою, у групі пацієток з еутиреозом – у 3,7 раза порівняно з контролем.

Щодо рівня ІЛ-17, він був вищим у 1,4 раза у групі жінок з гіпотиреозом, у порівнянні із групою пацієнтів з еутиреозом, та вищий у 3,8 раза порівняно з контрольною групою. Рівень ІЛ-17 у групі пацієток з АІТ та еутиреозом у 2,6 раза був вищим, ніж у контрольній групі. У групі пацієнтів із СКГ рівень ІЛ-17 був вищим у 2,8 раза, порівняно з контрольною групою. Проте, не було виявлено достовірної різниці між рівнями ІЛ-17 у пацієток з еутиреозом та субклінічним гіпотиреозом.

При оцінці рівня ІЛ-23 виявлено, що його рівень достовірно вищий у пацієток із аутоімунним тиреоїдитом, у групі жінок з еутиреозом, даний показник у 2,7 раза вищий, ніж у контрольній, у групі пацієток з СКГ, рівень ІЛ-23 у 3,0 рази вищий, ніж у контрольній, а у пацієток з АІТ та гіпотиреозом перевищує у 3,7 раза показник контрольної групи.

Прослідковувалась пряма залежність між збільшенням рівня АТПО та АТТГ та зростанням рівнів прозапальних цитокінів. А також відмічено, що на тлі зростання рівнів цитокінів, рівень ТТГ також збільшувався.

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози супроводжується підвищенням концентрації TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-23, порівняно із здоровими жінками. Наявність змін цитокінового статусу у жінок репродуктивного віку із аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози вимагає розробки методу його корекції.

### 3.6 Тривога і депресія у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Проблема патології афективної сфери, особливо тривожних і депресивних розладів, на сучасному етапі розвитку суспільства є особливо актуальною [203, 204]. Відзначається патоморфоз психічних розладів при різних

соматичних і ендокринних захворюваннях. Депресивні та тривожні симптоми можуть обтяжувати соматичні захворювання, або бути підґрунтям для їх виникнення [205-208]. З введенням нових імунологічних методів та розширення імунонейропсихіатричних досліджень накопичуються докази того, що принаймні частина психічних розладів має аутоімунну основу [209, 210]. Активна роль тиреоїдних гормонів в різноманітних метаболічних процесах, що проходять в організмі, дозволяє припустити, що всі варіанти порушення еутиреозу можуть ставати пусковим механізмом ланцюга патологічних процесів з переважним ураженням нервової системи на всіх її рівнях. При цьому, неврологічна симптоматика у більшості випадків виходить на перший план та формує здебільшого основу клінічної картини захворювання [211].

При аналізі анкет, які були заповнені пацієнтами при першому візиті, виявлено, що із 147 обстежених жінок у 44 (29,94 %) був тривожний синдром, у 15 (10,20 %) – депресивний, а 14 (9,52 %) із них мали коморбідні тривожний розлад та депресію, 74 (50,34 %) осіб – нормальні результати анкетування (рис. 3.10).

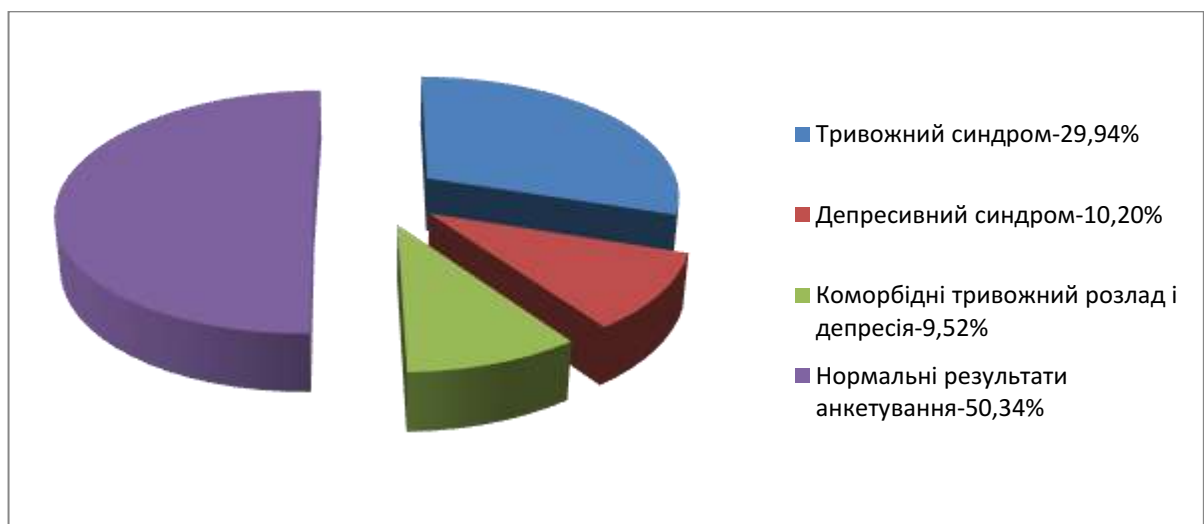


Рисунок 3.10 – Результати проведеного анкетування жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Аналізуючи результати пацієнтів із збереженою функцією щитоподібної залози на тлі АІТ, виявлено що тривожний синдром спостерігався у 13 (27,09 %) осіб, депресивний синдром виявлено у 2 (4,16 %) осіб, коморбідні тривожний та депресивний розлади у 2 (4,16 %) пацієнок, а 31 (64,59 %) особа мала нормальні результати анкетування (рис. 3.11).

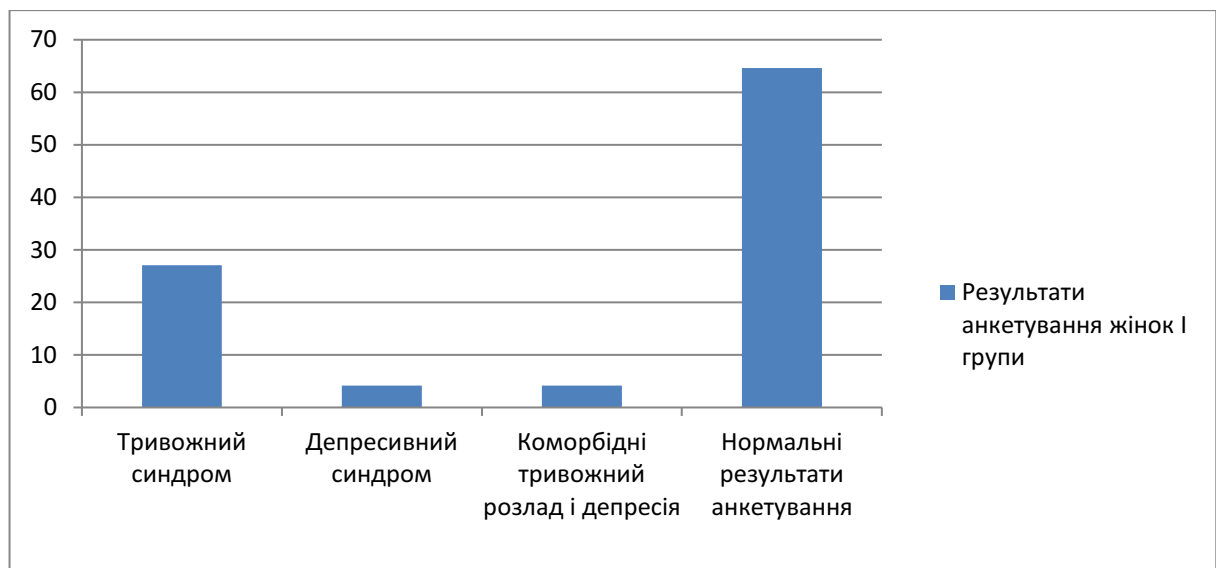


Рисунок 3.11 – Результати анкетування жінок з АІТ та еутиреозом

Щодо пацієнок із субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ виявлено, що тривожний синдром присутній у 17(34,69 %) осіб, депресивний синдром мали 4 (8,16 %) осіб, коморбідні тривожний та депресивний розлади виявлено у 3(6,12 %) пацієнок, а нормальні результати анкетування мали 25 (51,02 %) жінок (рис. 3.12).

Серед пацієнок із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, результати анкетування показали, що тривожний синдром мали 14 (28,0 %) жінок, депресивний синдром виявлено у 9 (18,0 %) жінок, коморбідні тривожний та депресивний розлади діагностовано у 9 (18,0 %) осіб, нормальні результати анкетування мали 18 (36,0 %) осіб (рис. 3.13).



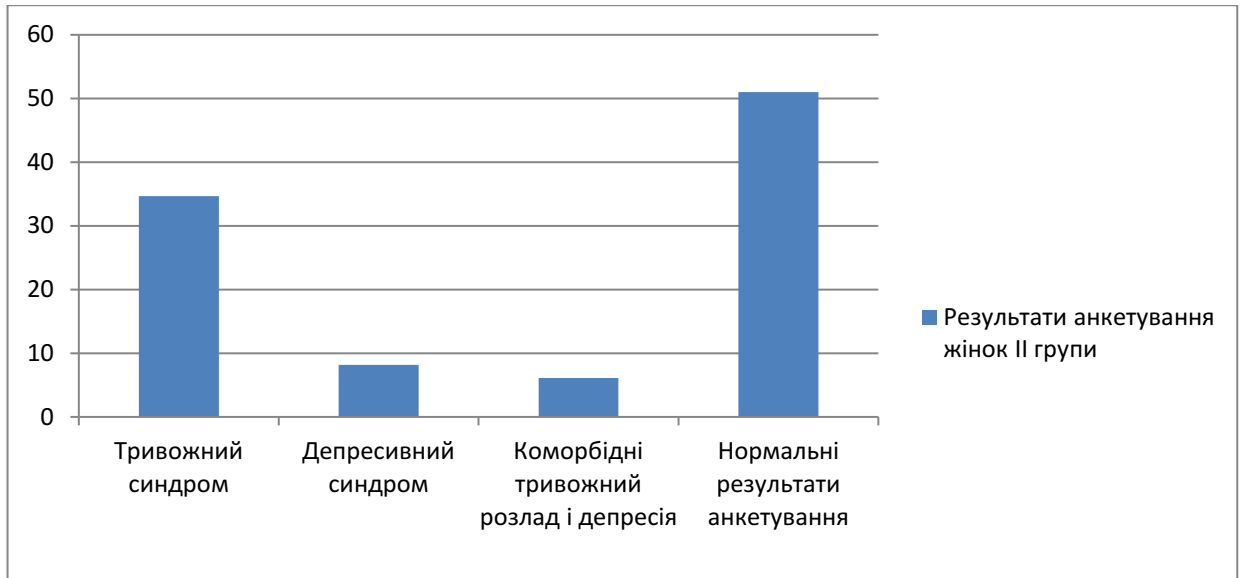


Рисунок 3.12 – Результати анкетування жінок з АІТ та субклінічним гіпотиреозом

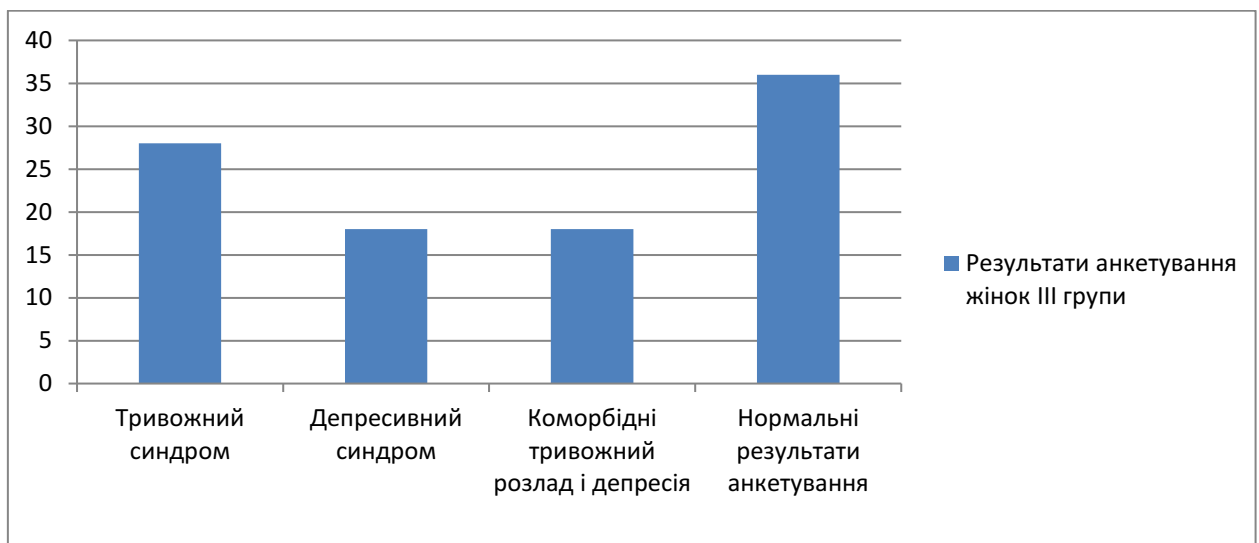


Рисунок 3.13 – Результати анкетування жінок з АІТ та гіпотиреозом

Встановлено, що частота тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з гіпотиреозом була у 1,8 раз вища, порівняно з пацієнтами з еутиреозом та у 1,3 раза вища, порівняно з пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом.

При аналізі тривожно-депресивного синдрому в усіх обстежуваних групах звертали увагу на частоту виявлення клінічно виражених тривоги та депресії в усіх обстежуваних групах (рис. 3.14).

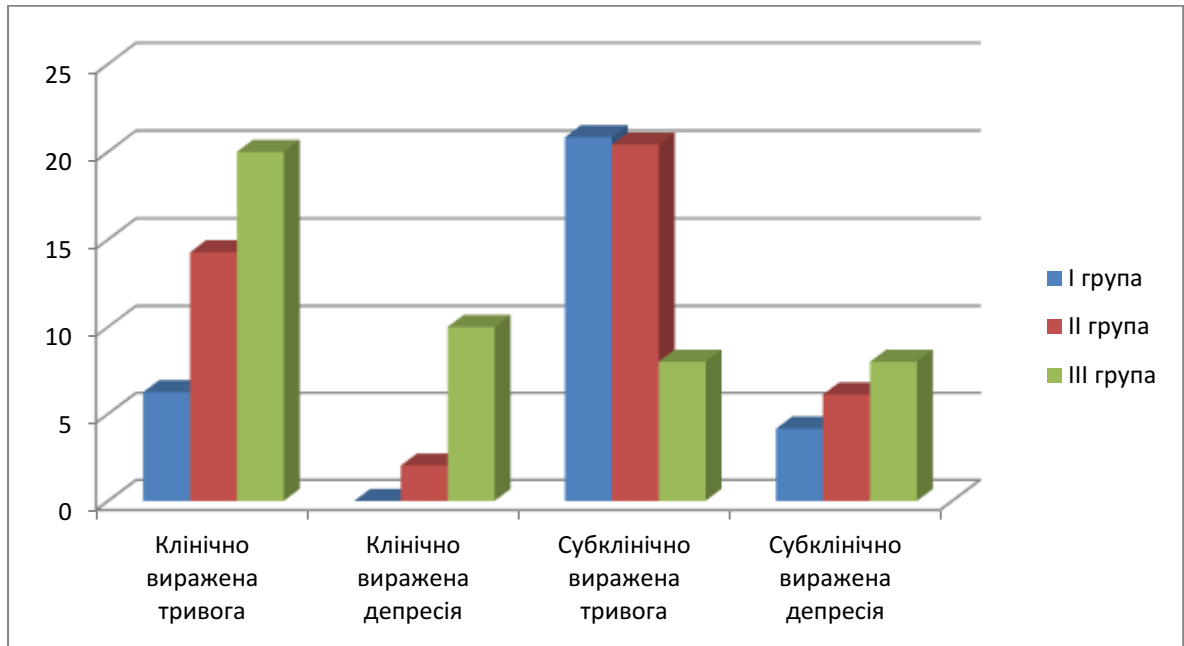


Рисунок 3.14 – Порівнянні вираженості тривоги та депресії у III обстежуваних групах, залежно від функціонального стану щитоподібної залози

Виявлено, що частота клінічно виражених тривоги та депресії збільшується при виявленні гіпофункції щитоподібної залози, і найчастіше зустрічається у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. У пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту найчастіше виявляють субклінічно виражену тривогу та депресію.

#### Висновки до розділу 3

1. Виявлено, що середній рівень ТТГ був достовірно вищий у пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом та гіпотиреозом у порівнянні із пацієнтами з еутиреозом та пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,001$ ). А також рівень ТТГ був достовірно вищим у пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні із пацієнтами із субклінічним гіпотиреозом ( $p < 0,001$ ). Виявлено, що рівень антитіл зростав при гіпофункції щитоподібної залози. Середній рівень АТПО у пацієнтів із збереженою функцією щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту становив  $(275,95 \pm 12,35)$  МО/мл; у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту рівень АТПО перебував у

межах ( $643,18 \pm 16,53$ ) МО/мл; у жінок з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту – ( $1013,61 \pm 22,28$ ) МО/мл; у жінок контрольної групи – ( $18,23 \pm 1,28$ ) МО/мл. Рівень АТТГ (референтні значення  $<115$  МО/мл) у пацієток з еутиреозом перебував у межах ( $275,95 \pm 12,09$ ) МО/мл; у пацієток з СКГ групи становив – ( $604,30 \pm 17,29$ ) МО/мл; у пацієток з гіпотиреозом – ( $921,76 \pm 11,81$ ) МО/мл; у жінок контрольної групи – ( $20,62 \pm 1,49$ ) МО/мл. При аналізі результатів дослідження гормонального гомеостазу жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом виявлено зниження рівня естрадіолу при гіпофункції щитоподібної залози. Відмічено підвищення рівня пролактину у пацієток з аутоімунним тиреоїдитом. Рівень ФСГ у жінок із СКГ був у 1,8 раз вищим, ніж у жінок з еутиреозом; у пацієток з ГТ у 1,1 раза вищим, ніж у жінок з СКГ, та у 2,0 рази вищий, ніж у жінок з еутиреозом. Рівень ЛГ у пацієток із СКГ був у 1,5 раза вищий, ніж у еутиреоїдній групі пацієток, у жінок з ГТ у 1,3 раза вищий, ніж у пацієток з СКГ, та у 2,0 рази вищий, ніж у групі пацієток з еутиреозом. Досліджено, що рівень АМГ був достовірно нижчим у пацієток з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою пацієток ( $p < 0,001$ ), при цьому більш виражене зниження антимюллерового гормону було виявлено у групі пацієток з гіпотиреозом, середній рівень АМГ становив ( $1,56 \pm 0,10$ ) нг/мл, тоді ж як у контрольній групі – ( $3,46 \pm 0,11$ ) нг/мл.

2. Виявлено, що серед усіх обстежених пацієток із аутоімунним тиреоїдитом у 6,12 % із них виявлено порушення глікемії натще, а у 12,24 % жінок – порушення толерантності до вуглеводів. Виявлено, що серед усіх обстежених у 12,24 % пацієток присутня інсулінорезистентність. Дисліпідемію діагностовано у 16,32 % пацієток. Коефіцієнт атерогенності був у 1,4 раза вищим у пацієток з гіпотиреозом порівняно з пацієнтами із еутиреозом, у 1,1 раза вищий порівняно з жінками із СКГ та у 1,5 раза вищий порівняно з контрольною групою.

3. Виявлено, що середній рівень 25 (ОН)D у обстежуваних пацієнок перебував у межах  $(16,49 \pm 0,49)$  нг/мл. При цьому його рівень перебував у оптимальних межах у 6 (4,08 %) пацієнтів, у межах недостатності у 43(29,26 %) пацієнтів, дефіцит 25 (ОН)D було виявлено у 74 (50,34 %) хворих, важкий дефіцит 25 (ОН)D діагностовано у 24 (16,32 %) пацієнок. Середній рівень 25(ОН)D у пацієнок з АІТ та еутиреозом становив  $(21,18 \pm 0,55)$  нг/мл. Найчастіше у даній групі пацієнтів зустрічалась недостатність вітаміну D (у 54,16 % пацієнтів). Щодо пацієнтів із АІТ та субклінічним гіпотиреозом, середній рівень 25(ОН)D перебував у межах  $(15,63 \pm 0,64)$  нг/мл. У даній групі пацієнтів найчастіше переважав дефіцит вітаміну D (у 61,22 % пацієнтів). У пацієнтів з АІТ та гіпотиреозом середній рівень 25(ОН)D становив  $(12,81 \pm 0,84)$  нг/мл. У даній групі пацієнтів найчастіше мав місце дефіцит (50,00 %) та важкий дефіцит (34,00 %) вітаміну D. Також спостерігалась залежність між ІМТ пацієнтів та рівнем 25(ОН)D. Із збільшенням ваги пацієнтів, ступінь забезпеченості вітаміном D знижувався.

4. У хворих на аутоімунний тиреоїдит рівень TNF- $\alpha$  перебував у межах  $(6,81 \pm 0,97)$  пг/мл, тоді ж як у пацієнок контрольної групи  $(1,40 \pm 0,38)$  пг/мл. Рівень ІЛ-6 у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом становив  $(24,21 \pm 2,69)$  пг/мл, у пацієнок контрольної групи –  $(5,74 \pm 1,12)$  пг/мл. Рівень ІЛ-17 у пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом перебував у межах  $(5,33 \pm 0,97)$  пг/мл, у пацієнок контрольної групи –  $(1,72 \pm 0,29)$  пг/мл. Рівень ІЛ-23 у обстежуваних пацієнтів становив  $(24,84 \pm 3,26)$  пг/мл, у пацієнтів контрольної групи –  $(7,83 \pm 0,40)$  пг/мл. Виявлені зміни мали свої особливості залежно від клінічного варіанту аутоімунного захворювання.

5. Виявлено, що із 147 обстежених жінок у 44 (29,94 %) був тривожний синдром, у 15 (10,20 %) – депресія, а 14 (9,52 %) із них мали коморбідні тривожний розлад та депресію, 74 (50,34 %) осіб –

нормальні результати анкетування. Встановлено, що частота клінічно виражених тривоги та депресії збільшується при виявленні гіпофункції щитоподібної залози і найчастіше зустрічається у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. У пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту найчастіше виявляють субклінічно виражену тривогу та депресію.

Результати дослідження, які наведені у даному розділі, висвітлені у наукових працях автора [212-215].

## РОЗДІЛ 4

### ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АУТОІМУННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 4.1 Корекція гормонального статусу, вуглеводного та ліпідного обмінів

Згідно з матеріалами Клінічних рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року, абсолютним показом до застосування препаратів левотироксину (LT-4) є явний гіпотиреоз ( $\text{TТГ} > 10$  мМО/л,  $\downarrow \text{T4в}$ ,  $\downarrow \text{T3в}$ ), субклінічний гіпотиреоз у вагітних жінок та на етапі прегравідарної підготовки [98, 216].

Проте, при формуванні принципів лікування аутоімунного тиреоїдиту вплив на імунні і метаболічні порушення, що формуються та мають здатність прогресувати при аутоімунному ураженні, докінця не враховуються.

Ведення жінок репродуктивного віку з АІТ на етапі прегравідарної підготовки обумовлює пошук нових препаратів, які б володіли такими властивостями.

У зв'язку із клініко-лабораторними змінами, якими характеризується аутоімунний тиреоїдит у жінок репродуктивного віку, змінами у цитокіновому статусі та негативним впливом на репродуктивну систему, особливий інтерес викликає корекція виявлених порушень.

Для оцінки ефективності комплексного лікування основну групу пацієток (147 жінок з аутоімунним тиреоїдитом) було розподілено на дві групи.

До I групи увійшло 74 пацієтки, серед яких 24 жінки мали АІТ та еутиреоз, 25 жінок мали АІТ та субклінічний гіпотиреоз (серед жінок із субклінічним гіпотиреозом – 12 пацієток мали референтні значення ТТГ

2,5-4,0 мМО/л, а у 13 обстежених рівень ТТГ був у межах 4,0-10,0 мМО/л), 25 жінок були із АІТ та маніфестним гіпотиреозом. Жінки із рівнем ТТГ >2,5 мМО/л отримували препарати левотироксину, при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу. До основного лікування усі жінки І групи отримували препарат міоінозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу (рис. 4.1).

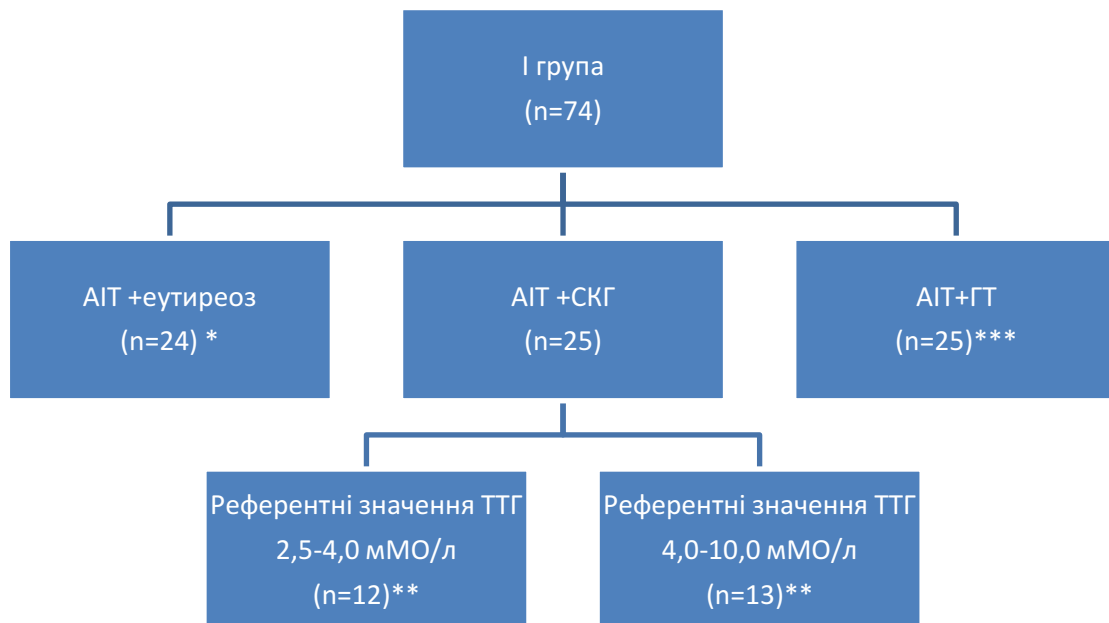


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієток І групи

Примітка 1. \* – отримували препарат міоінозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Примітка 2. \*\* – отримували препарат левотироксину із розрахунку 25-50 мкг/добу, а також препарат міоінозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Примітка 3. \*\*\* – отримували препарат левотироксину із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, а також препарат міоінозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

До II групи увійшло 73 пацієнтки, серед яких 24 пацієнтки із АІТ+еутиреоз, 24 жінки із АІТ та СКГ (серед жінок із субклінічним гіпотиреозом – 12 пацієнток мали референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л, а у 12 обстежених рівень ТТГ був у межах 4,0-10,0 мМО/л), 25 жінок були із АІТ та явним гіпотиреозом (рис. 4.2).

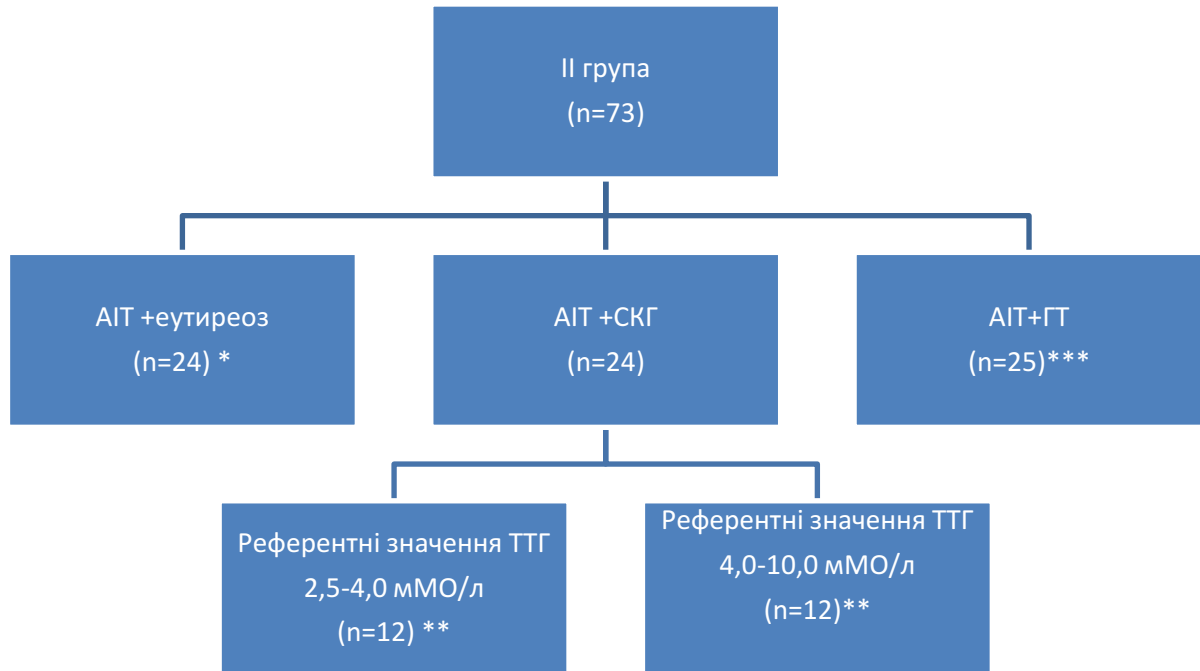


Рисунок 4.2 – Розподіл пацієнток II групи

Примітка 1. \* – отримували 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Примітка 2. \*\* – отримували препарат левотироксину із розрахунку 25-50 мкг/добу, а також 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Примітка 3. \*\*\* – отримували препарат левотироксину із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, а також 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Жінки із рівнем ТТГ >2,5 мМО/л отримували препарати левотироксину, при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу. До основного лікування усі жінки II групи отримували 6000 МО холекальциферолу при встановленому



дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Оцінку стану обстежуваних жінок проводили при первинному огляді та в динаміці через 3 і 6 місяців лікування. Під час контрольних обстежень проводили клінічну оцінку, динаміку змін лабораторно- інструментальних показників та аналіз результатів опитувальника визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS) в групах дослідження.

У процесі проведеного лікування у пацієнтів обох порівнюваних груп відмічалась позитивна динаміка у зменшенні клінічних проявів захворювання, проте, більш виражені зміни відбулись у I групі пацієнтів (табл. 4.1).

У I групі пацієток відбулось значне покращення загального стану, про що свідчить регрес практично усіх клінічних ознак захворювання у I, Па та Пб підгрупі, а також достовірне зниження клінічних ознак захворювання у III підгрупі пацієток.

У II групі пацієток, порівнюючи із I групою зменшення прояву клінічних ознак відбувалось дещо менше (табл. 4.2). Коли у I групі пацієток після проведеного лікування відмічався регрес симптомів, особливо у I, Па та Пб підгрупах, то у II групі була відмічена позитивна динаміка, проте, залишалось близько 20-25% пацієнтів, у яких зберігались клінічні прояви.

Ефективність запропонованих схем лікування оцінювалась шляхом аналізу рівнів гормонів щитоподібної залози, рівнів антитиреоїдних антитіл та рівнів статевих гормонів в обох досліджуваних групах.

При оцінці тиреоїдного статусу пацієнтів I групи, які отримували терапію із додаванням міоїнозиту, було виявлено достовірне зниження рівня ТТГ, АТПО, АТТГ у всіх підгрупах пацієнтів на фоні проведеного лікування через 3 та через 6 місяців (табл. 4.3).

Таблиця 4.1 – Динаміка частоти клінічних ознак у пацієток I групи

Досліджуваний показник	I група (n=74)							
	I підгрупа пацієток АІТ+еутиреоз (n=24)		II підгрупа пацієток АІТ+СКГ (n=25)				III група пацієток АІТ+ГТ (n=25)	
	До лікування	Після лікування	IIa Референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л (n=12)		IIб Референтні значення ТТГ 4,0-10,0 мМО/л (n=13)		До лікування	Після лікування
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Знижена працездатність	4 (16,66 %)	0 (0,00 %)	4 (16,00 %)	1(4,16 %)	6 (24,00 %)	1 (4,00 %)	21 (84,00 %)	4 (16,00 %)
Сухість шкіри	4 (16,66 %)	0 (0,00 %)	3(12,00 %)	0(0,00 %)	5 (20,00 %)	0(0,00 %)	16 (64,00 %)	2 (8,00 %)
Ламкість нігтів	4 (16,66 %)	1 (4,16 %)	3(12,00 %)	0(0,00 %)	5(20,00 %)	0(0,00 %)	15 (60,00 %)	1 (4,16 %)
Випадіння волосся	4 (16,66 %)	0(0,00 %)	3(12,00 %)	0(0,00 %)	6(24,00 %)	1 (4,00 %)	16 64,00 %)	2(8,00 %)
Порушення менструально-оваріального циклу	3 (12,50 %)	0(0,00 %)	4 (16,00 %)	0(0,00 %)	5 (20,00 %)	0(0,00 %)	15 (60,00 %)	2(8,00 %)
Набір ваги	2 (8,33 %)	0(0,00 %)	2 (8,00 %)	0(0,00 %)	5 (20,00 %)	1(4,00 %)	14 (56,00 %)	2 (8,00 %)
Закрепи	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	3 (12,00 %)	0(0,00 %)	9 (36,00 %)	1 (4,16 %)
Сонливість	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	5 (20,00 %)	0(0,00 %)	14 (56,00 %)	2 (8,00 %)
Мерзлякуватість	0 (0,00 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	4 (16,00 %)	1(4,00 %)	13 (52,00 %)	1 (4,16 %)
Емоційна лабільність	3 (12,50 %)	0(0,00 %)	3 (12,00 %)	1(4,16 %)	7 (28,00 %)	2 (8,00 %)	20 (80,00 %)	3 (12,00 %)

Таблиця 4.2 – Динаміка частоти клінічних ознак у пацієток II групи

Досліджуваний показник	II група (n=73)							
	I підгрупа пацієток АІТ+еутиреоз (n=24)		II підгрупа пацієток АІТ+СКГ (n=24)				III група пацієток АІТ+ГТ (n=25)	
	До лікування	Після лікування	IIa Референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л (n=12)		IIб Референтні значення ТТГ 4,0-10,0 мМО/л (n=12)		До лікування	Після лікування
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
Знижена працездатність	4 (16,66 %)	2 (8,33 %)	3 (12,50 %)	1 (4,16 %)	6 (25,00 %)	3 (12,50 %)	20 (80,00 %)	8 (32,00 %)
Сухість шкіри	3 (12,50 %)	1 (4,16 %)	3 (12,50 %)	1 (4,16 %)	5 (20,83 %)	1 (4,16 %)	16 (64,00 %)	6 (24,00 %)
Ламкість нігтів	4 (16,66 %)	1 (4,16 %)	2 (8,33 %)	0 (0,00 %)	5 (20,83 %)	1 (4,16 %)	14 (56,00 %)	5 (20,00 %)
Випадіння волосся	4 (16,66 %)	1 (4,16 %)	3(12,50 %)	2 (8,33 %)	6(25,00 %)	3 (12,50 %)	15 (60,00 %)	6(24,00 %)
Порушення менструально-оваріального циклу	2 (8,33 %)	1 (4,16 %)	4 (16,66 %)	2 (8,33 %)	5 (20,83 %)	2 (8,33 %)	15 (60,00 %)	7 (28,00 %)
Набір ваги	2 (8,33 %)	1 (4,16 %)	2 (8,33 %)	1 (4,16 %)	5 (20,83 %)	2 (8,33 %)	15 (60,00 %)	7(28,00 %)
Закрепи	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	3 (12,50 %)	1 (4,16 %)	10 (40,00 %)	2 (8,00 %)
Сонливість	0 (0,00 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	1 (4,16 %)	4 (16,66 %)	2(8,33 %)	14 (56,00 %)	5 (20,00 %)
Мерзлякуватість	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	1 (4,16 %)	0(0,00 %)	4 (16,66 %)	2(8,33 %)	14 (56,00 %)	4 (16,00 %)
Емоційна лабільність	3 (12,50 %)	1 (4,16 %)	3 (12,50 %)	2 (8,33 %)	7 (29,16 %)	4 (16,66 %)	20 (80,00 %)	9 (36,00 %)

Таблиця 4.3 – Динаміка змін показників тиреоїдного статусу у пацієток І групи

Досліджу- ваний показник	І група											
	І підгрупа пацієток АІТ+еутиреоз (n=24)			ІІ підгрупа пацієток АІТ+СКГ (n=25)						ІІІ група пацієток АІТ+ГТ (n=25)		
	До лікува ння	Через 3 місяці	Через 6 місяців	ІА Референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л (n=12)			ІБ Референтні значення ТТГ 4,0-10,0 мМО/л (n=13)			До ліку- вання	Через 3 місяці	Через 6 місяців
				До лі- кування	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лі- кування	Через 3 місяці	Через 6 місяців			
ТТГ (мМО/л)	1,68 ± 0,07	1,53 ± 0,08*	1,23 ± 0,06***	3,46 ± 0,16	1,69 ± 0,17***	1,37 ± 0,10***	6,12 ± 0,30	2,00 ± 0,17***	1,39 ± 0,12***	14,23 ± 0,91	2,57 ± 0,16***	1,83 ± 0,11***
Т4в (пмоль/л)	16,77 ± 0,45	17,44 ± 0,36	18,02 ± 0,38*	13,56 ± 0,33	14,60 ± 0,26*	16,89 ± 0,52***	12,25 ± 0,28	14,59 ± 0,34***	16,56 ± 0,42***	8,99 ± 0,26	13,12 ± 0,22***	15,27 ± 0,13***
Т3в (нмоль/л)	3,37 ± 0,09	3,50 ± 0,09	3,62 ± 0,08*	3,08 ± 0,08	3,38 ± 0,10*	3,56 ± 0,08**	2,99 ± 0,13	3,26 ± 0,09*	3,59 ± 0,10**	1,69 ± 0,09	2,83 ± 0,07**	3,55 ± 0,05***
АТПО (МО/мл)	288,75 ± 22,23	174,25 ± 13,20***	109,91 ± 8,46***	566,33 ± 26,56	318,66 ± 33,98***	165,75 ± 16,43***	713,07 ± 24,35	356,38 ± 17,04***	191,07 ± 13,72***	1032,98 ± 37,57	492,52 ± 19,28***	287,88 ± 16,01***
АТТГ (МО/мл)	264,62 ± 21,02	167,58 ± 13,28***	105,66 ± 8,66***	514,41 ± 22,83	296,50 ± 20,38***	156,41 ± 14,11***	700,46 ± 21,54	320,69 ± 19,58***	174,53 ± 13,09***	941,80 ± 15,32	430,32 ± 26,48***	202,04 ± 17,05***

Примітка. \*— p<0,05, \*\*—p<0,01, \*\*\*—<0,001 порівняно з показником до лікування.

У I підгрупі пацієнтів із АІТ та еутиреозом вдалось стабілізувати аутоімунний процес шляхом зниження рівня АТПО у 2,6 рази відносно вихідного рівня та АТТГ у 2,5 рази у порівнянні із вихідним рівнем, а також зниження рівня ТТГ із  $(1,68 \pm 0,07)$  мМО/л до  $(1,23 \pm 0,06)$  мМО/л, рівні Т4в та Т3в достовірно підвищились у порівнянні із вихідними даними. У ІА підгрупі пацієнтів, рівень ТТГ знизився із рівня  $(3,46 \pm 0,16)$  мМО/л до  $(1,37 \pm 0,10)$  мМО/л, рівні АТПО зменшились в 3,4 раза, АТТГ в 3,2 раза. У ІБ підгрупі вдалось досягти зниження ТТГ із  $(6,12 \pm 0,30)$  мМО/л до  $(1,39 \pm 0,12)$  мМО/л, рівні АТПО зменшились у 3,7 раза, АТТГ у 4,0 рази. У ІІІ підгрупі рівень ТТГ знизився із  $(14,23 \pm 0,91)$  мМО/л до  $(1,83 \pm 0,11)$  мМО/л, рівень АТПО знизився у 3,5 раза, АТТГ у 4,6 раза.

Динаміка змін показників тиреоїдного статусу у жінок I групи відображено на рисунках 4.3, 4.4, 4.5.

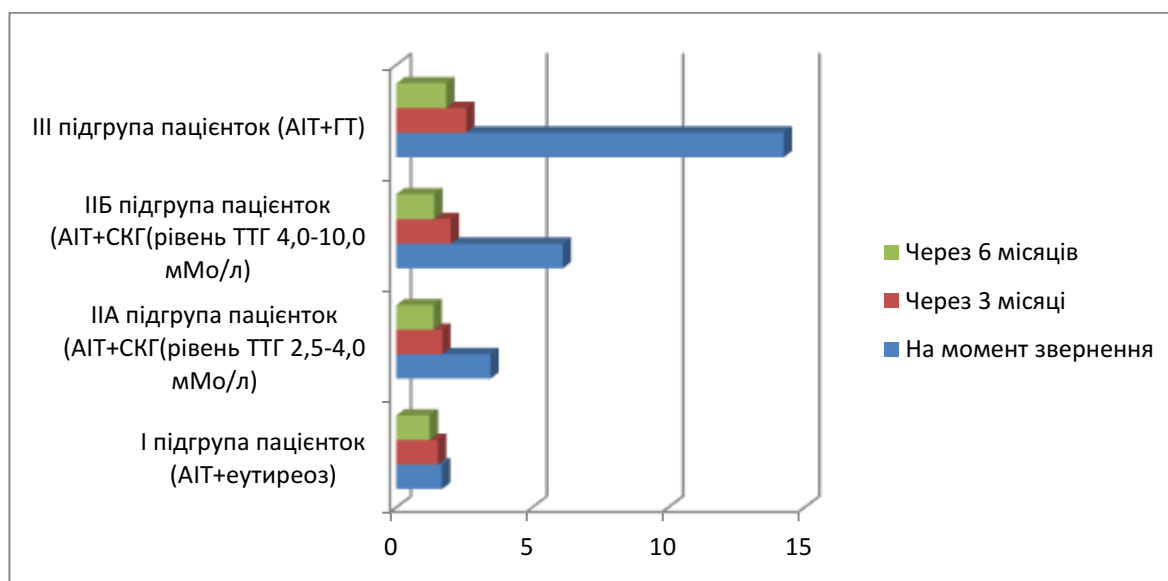


Рисунок 4.3 – Динаміка змін ТТГ на фоні лікування у пацієнтів I групи

Динаміка змін показників тиреоїдного статусу у пацієнток II групи, які до основного лікування отримували лише препарати холекальциферолу та селену подана у таблиці 4.4.

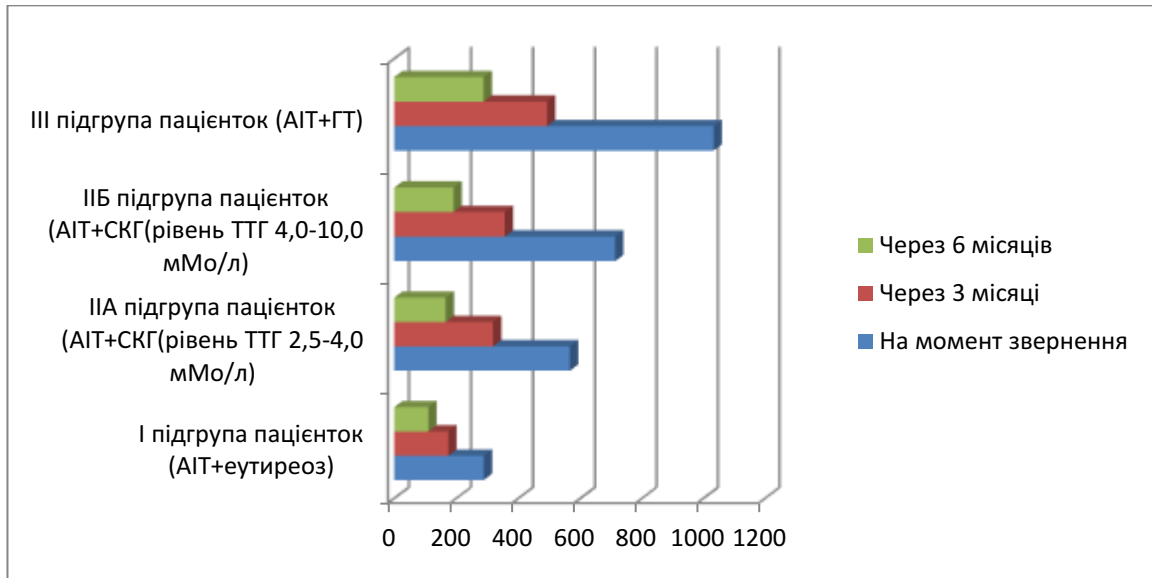


Рисунок 4.4 – Динаміка змін АТПО на фоні лікування у пацієнтів I групи

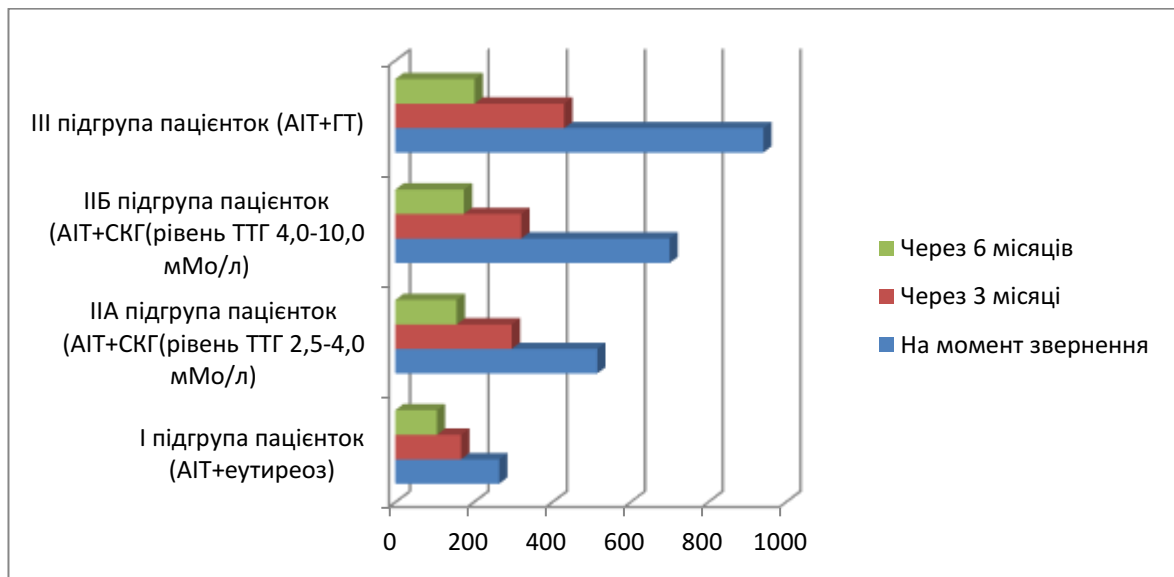


Рисунок 4.5 – Динаміка змін АТТГ на фоні лікування у пацієнтів I групи

Щодо пацієнтів II групи, які до основного лікування отримували лише препарати холекальциферолу та селену, в порівнянні із I групою, у пацієнтів із АІТ та еутиреозом достовірного змін тиреоїдних гормонів не відбулось, рівні АТПО знизились в 1,6 раза, АТТГ у 1,5 раза (рис. 4.6, 4.7, 4.8). У IIА підгрупі II групи, рівень ТТГ знизився з  $(3,59 \pm 0,13)$  мМО/л до  $(2,22 \pm 0,29)$  мМО/л, рівні АТПО та АТТГ зменшились у 1,5 раза. У IIБ підгрупі рівень ТТГ знизився з  $(6,32 \pm 0,32)$  мМО/л до  $(2,39 \pm 0,32)$  мМО/л, рівні АТПО та АТТГ зменшились у 2,2 раза.

Таблиця 4.4 – Динаміка змін показників тиреоїдного статусу у пацієнок II групи

Дослід- жуваний показник	II група (n=73)											
	I підгрупа пацієнок АІТ+еутиреоз (n=24)			II підгрупа пацієнок АІТ+СКГ (n=24)						III група пацієнок АІТ+ГТ (n=25)		
	До лі- куван- ня	Через 3 місяці	Через 6 місяців	ПА Референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л (n=12)			ПБ Референтні значення ТТГ 4,0-10,0 мМО/л (n=12)			До лі- куван- ня	Через 3 місяці	Через 6 місяців
				До лі- куван- ня	Через 3 місяці	Через 6 місяців	До лі- куван- ня	Через 3 місяці	Через 6 місяців			
ТТГ (мМО/л)	1,77 ± 0,10	1,71 ± 0,09	1,69 ± 0,09	3,59 ± 0,13	2,75 ± 0,22**	2,22 ± 0,29**	6,32 ± 0,32	2,96 ± 0,19***	2,39 ± 0,32***	14,48 ± 0,51	3,20 ± 0,09***	2,56 ± 0,07***
Т4в (пмоль/л)	16,04 ± 0,40	16,23 ± 0,39	16,62 ± 0,34	13,53 ± 0,58	14,24 ± 0,69	15,15 ± 0,65*	12,92 ± 0,30	13,37 ± 0,24	14,16 ± 0,15**	9,02 ± 0,24	11,97 ± 0,13**	13,21 ± 0,23***
Т3в (нмоль/л)	3,35 ± 0,06	3,41 ± 0,06	3,48 ± 0,07	3,19 ± 0,05	3,24 ± 0,07	3,30 ± 0,05	3,05 ± 0,10	3,14 ± 0,08	3,28 ± 0,06*	1,66 ± 0,09	2,21 ± 0,10**	3,02 ± 0,06***
АТПО (МО/мл)	299,75 ± 11,26	234,75 ± 13,71**	186,62 ± 11,01***	555,50 ± 22,20	467,58 ± 26,09*	364,83 ± 12,51***	732,00 ± 23,14	475,50 ± 20,37***	328,83 ± 10,99***	994,23 ± 24,17	649,60 ± 16,86***	442,72 ± 19,64***
АТТГ (МО/мл)	287,29 ± 12,03	227,62 ± 10,64**	180,25 ± 14,52***	496,08 ± 21,91	419,00 ± 14,65**	317,25 ± 12,75***	693,86 ± 25,10	460,91 ± 25,36***	319,83 ± 11,34***	901,72 ± 17,36	608,52 ± 16,94***	409,80 ± 14,13***
Примітка. *– p<0,05, **–p<0,01, ***–<0,001 порівняно з показником до лікування.												

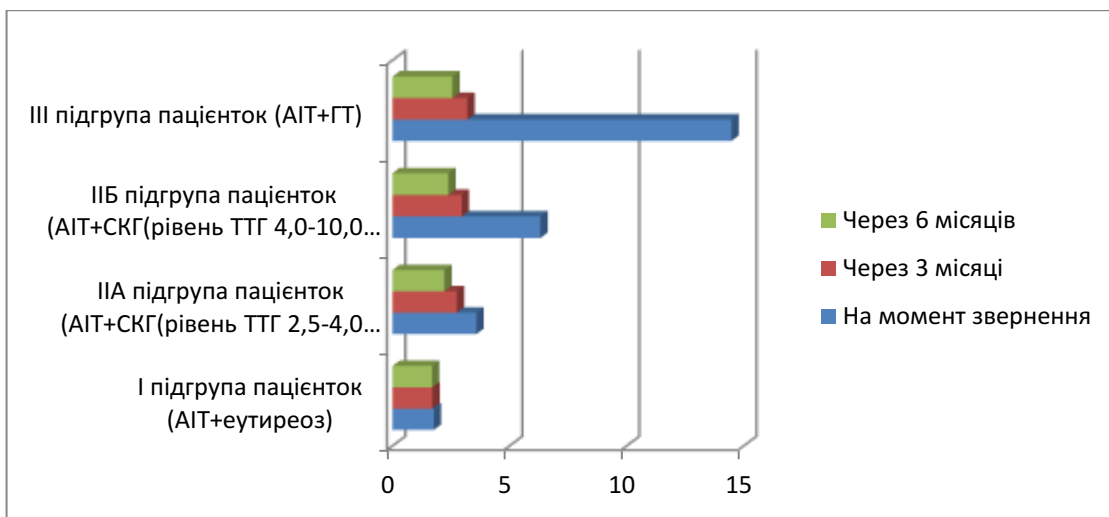


Рисунок 4.6 – Динаміка змін ТТГ на фоні лікування у пацієнтів II групи

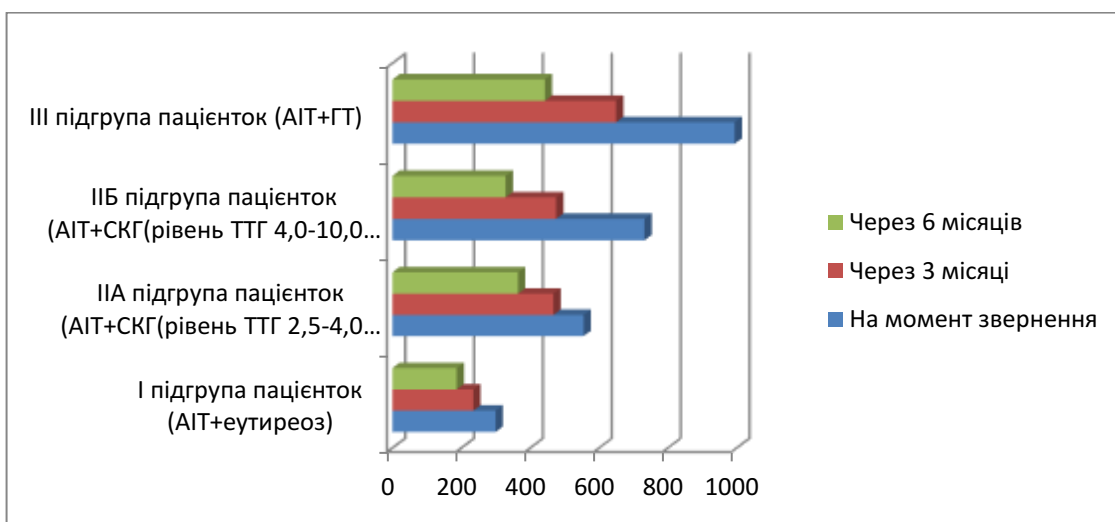


Рисунок 4.7 – Динаміка змін АТПО на фоні лікування у пацієнтів II групи

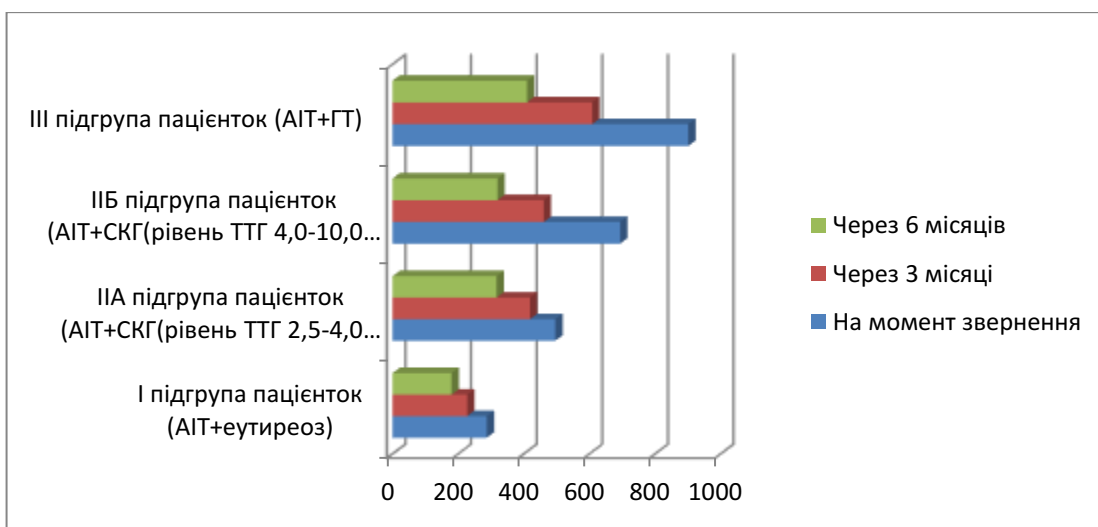


Рисунок 4.8 – Динаміка змін АТТГ на фоні лікування у пацієнтів II групи



У III підгрупі II групи пацієнтів на тлі терапії левотироксином, також рівень ТТГ знизився з  $(14,48 \pm 0,51)$  мМО/л до  $(2,56 \pm 0,07)$  мМО/л, АТПО та АТТГ знизились у 2,2 раза. Динаміка змін показників тиреоїдного статусу була більш вираженою у пацієнтів I групи, які додатково до основного лікування отримували препарати міоїнозиту, холекальциферолу та селену.

Як було доведено при первинному обстеженні пацієток з аутоімунним тиреоїдитом, у них було виявлено зниження жіночих статевих гормонів та підвищення гонадотропних гормонів, а також зниження антимюллерового гормону. У зв'язку з цим, важливо було оцінити ефективність застосування міоїнозиту у комбінації з вітаміном Д та селеном у жінок з аутоімунним тиреоїдитом. Для цього був проведений аналіз жіночих статевих, гонадотропних та антимюллерового гормону на фоні проведеного лікування через 3 та через 6 місяців.

У жінок I групи на тлі проведеного лікування було виявлено достовірне підвищення рівнів естрадіол та прогестерону через 6 місяців у порівнянні з вихідним рівнем, а також зниження рівнів ПЛ, ФСГ, ЛГ порівняно з вихідним рівнем, відповідно рівень АМГ не мав тенденції до зниження на тлі аутоімунного процесу відносно вихідного рівня (табл. 4.5).

У пацієнтів II групи, порівняно з I групою підвищення рівнів естрадіолу, прогестерону, а також зниження рівнів пролактину, ФСГ, ЛГ було менш вираженим. Рівень антимюллерового гормону мав тенденцію до поступового зниження у пацієнтів II групи, тоді як у пацієнтів I групи рівень АМГ такої тенденції виявлено не було, що свідчить про можливість тривалого збереження оваріального резерву яєчників жінок з аутоімунним тиреоїдитом на тлі застосування міоїнозиту (табл. 4.6).

Таблиця 4.5 – Динаміка зміни вмісту гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові жінок I досліджуваної групи

Досліджу- ваний показник	Терміни обстеження	I досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ+еутиреоз)	IIA підгрупа (АІТ+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	IIБ підгрупа (АІТ+СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
Естрадіол (пг/мл)	На момент звернення	84,74 ± 1,83	78,05 ± 2,02	74,00 ± 2,44	70,08 ± 0,84
	Через 3 місяці	92,05 ± 1,22**	88,54 ± 1,17***	85,45 ± 1,44***	78,66 ± 1,32***
	Через 6 місяців	97,57 ± 1,34***	94,36 ± 1,28***	92,63 ± 1,05***	89,05 ± 1,11***
Прогестерон (пг/мл)	На момент звернення	2,74 ± 0,12	2,59 ± 0,11	2,35 ± 0,10	2,10 ± 0,37
	Через 3 місяці	3,12 ± 0,48	2,95 ± 0,54	2,81 ± 0,26	2,73 ± 0,39
	Через 6 місяців	3,91 ± 0,31**	3,80 ± 0,42**	3,69 ± 0,32**	3,57 ± 0,32**
Тестостерон (пг/мл)	На момент звернення	1,16 ± 0,04	1,32 ± 0,04	1,25 ± 0,03	1,42 ± 0,10
	Через 3 місяці	1,10 ± 0,06	1,17 ± 0,08	1,16 ± 0,07	1,21 ± 0,08
	Через 6 місяців	1,07 ± 0,07	1,09 ± 0,07**	1,10 ± 0,06*	1,11 ± 0,07**
Пролактин (нг/мл)	На момент звернення	11,70 ± 0,20	13,39 ± 0,23	14,10 ± 0,24	21,45 ± 0,14
	Через 3 місяці	10,12 ± 0,91	11,26 ± 0,74**	12,04 ± 1,15	14,53 ± 1,76***
	Через 6 місяців	9,08 ± 0,27**	9,64 ± 0,86***	10,10 ± 0,91***	11,04 ± 0,83***
ФСГ (МОд/мл)	На момент звернення	5,88 ± 0,14	8,57 ± 0,08	9,21 ± 0,30	11,48 ± 0,46
	Через 3 місяці	5,39 ± 0,25	6,27 ± 1,15	6,64 ± 1,05*	7,86 ± 0,96***
	Через 6 місяців	5,22 ± 0,19*	5,36 ± 0,52***	5,48 ± 0,54***	5,95 ± 0,77***
ЛГ (МОд/мл)	На момент звернення	6,63 ± 0,21	10,72 ± 0,07	10,83 ± 0,09	13,03 ± 0,64
	Через 3 місяці	6,02 ± 0,63	7,07 ± 0,86**	8,10 ± 0,73**	9,21 ± 0,81**
	Через 6 місяців	5,69 ± 0,54	5,92 ± 0,57***	6,07 ± 0,64***	6,96 ± 0,69***
АМГ (нг/мл)	На момент звернення	2,23 ± 0,15	1,83 ± 0,20	1,72 ± 0,14	1,52 ± 0,15
	Через 3 місяці	2,21 ± 0,16	1,82 ± 0,15	1,71 ± 0,12	1,50 ± 0,13
	Через 6 місяців	2,20 ± 0,15	1,80 ± 0,12	1,70 ± 0,10	1,48 ± 0,11

Примітка. \*– p&lt;0,05, \*\*–p&lt;0,01, \*\*\*–&lt;0,001 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.6 – Динаміка зміни вмісту гонадотропних та статевих гормонів у сироватці крові жінок II досліджуваної групи

Досліджуваний показник	Терміни обстеження	II досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ+еутиреоз)	IIА підгрупа (АІТ+СКГ (рівеньТТГ 2,5-4,0))	IIБ підгрупа (АІТ+СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	IIІ підгрупа (АІТ+ГТ)
Естрадіол (пг/мл)	На момент звернення	83,85 ± 0,98	76,55 ± 1,07	73,26 ± 1,62	70,32 ± 0,77
	Через 3 місяці	88,41 ± 1,64*	85,61 ± 1,80**	81,37 ± 1,47**	79,90 ± 1,75**
	Через 6 місяців	90,07 ± 1,12**	88,10 ± 1,07***	86,92 ± 1,56***	84,03 ± 1,12***
Прогестерон (пг/мл)	На момент звернення	2,92 ± 0,14	2,60 ± 0,09	2,38 ± 0,10	2,05 ± 0,08
	Через 3 місяці	2,98 ± 0,18	2,63 ± 0,47	2,45 ± 0,34	2,32 ± 0,29
	Через 6 місяців	3,10 ± 0,25	2,81 ± 0,36	2,62 ± 0,26	2,48 ± 0,31
Тестостерон (пг/мл)	На момент звернення	1,10 ± 0,04	1,30 ± 0,04	1,28 ± 0,05	1,49 ± 0,11
	Через 3 місяці	1,07 ± 0,08	1,25 ± 0,07	1,30 ± 0,08	1,39 ± 0,09
	Через 6 місяців	1,09 ± 0,06	1,22 ± 0,06	1,26 ± 0,07	1,37 ± 0,08
Пролактин (нг/мл)	На момент звернення	11,26 ± 0,21	13,40 ± 0,26	13,64 ± 0,21	21,38 ± 0,10
	Через 3 місяці	11,02 ± 0,86	12,98 ± 0,77	13,66 ± 0,61	18,62 ± 1,88
	Через 6 місяців	10,91 ± 0,51	12,90 ± 0,67	13,04 ± 0,89	16,14 ± 0,94***
ФСГ (МОд/мл)	На момент звернення	5,71 ± 0,24	8,50 ± 0,15	9,61 ± 0,71	10,98 ± 0,87
	Через 3 місяці	5,70 ± 0,26	7,97 ± 0,65	8,14 ± 0,67	9,74 ± 0,92
	Через 6 місяців	5,68 ± 0,19	7,41 ± 0,40*	7,97 ± 0,52*	8,65 ± 0,68*
ЛГ (МОд/мл)	На момент звернення	6,54 ± 0,25	10,72 ± 0,27	10,90 ± 0,10	12,84 ± 0,63
	Через 3 місяці	6,35 ± 0,47	9,11 ± 0,69*	10,16 ± 0,66	12,16 ± 0,73
	Через 6 місяців	6,18 ± 0,51	8,87 ± 0,52**	9,22 ± 0,73*	10,11 ± 0,65**
АМГ (нг/мл)	На момент звернення	2,10 ± 0,17	1,76 ± 0,15	1,68 ± 0,16	1,57 ± 0,10
	Через 3 місяці	2,07 ± 0,19	1,69 ± 0,13	1,52 ± 0,18	1,51 ± 0,15
	Через 6 місяців	1,98 ± 0,73	1,60 ± 0,11	1,49 ± 0,14	1,46 ± 0,17

Примітка. \*– p&lt;0,05, \*\*–p&lt;0,01, \*\*\*–&lt;0,001 порівняно з показником до лікування.

Як було виявлено при первинному обстеженні пацієток, у хворих на аутоімунний тиреоїдит та субклінічний гіпотиреоз або маніфестний гіпотиреоз підвищення рівня ТТГ корелює з інсулінорезистентністю та схильністю до дисліпідемій. Отже, важливо проводити корекцію виявлених змін, оскільки дані фактори в сукупності сприяють розвитку метаболічного синдрому та сприяють значному зростанні ризику серцево-судинних захворювань.

Для оцінки комплексної ефективності лікування жінок із аутоімунним тиреоїдитом також проводили оцінку впливу лікування на вуглеводневий та ліпідний обмін. Оцінку змін у вуглеводневому та ліпідному обмінах проводили в динаміці через 3 та через 6 місяців.

Аналізуючи вплив лікування на вуглеводневий обмін у пацієток I групи, виявлено зниження рівнів глюкози натще та постпрандіальної глікемії відносно вихідного рівня, відповідно знизився рівень глікованого гемоглобіну, а також рівні інсуліну та індексу НОМА-ІР (табл. 4.7). В результаті, вуглеводневий обмін вдалось компенсувати у всіх підгрупах I групи жінок, які отримували лікування міоїнозитолом, холекальциферолом та селеном.

У пацієнтів II групи при додаванні до основного лікування холекальциферолу та селену не було відмічено позитивного впливу на вуглеводневий обмін, як це було виявлено у I групі пацієнтів (табл. 4.8). Показники вуглеводневого достовірно не змінились від вихідного рівня у пацієнтів II групи.

Оцінку ефективності застосування комплексного лікування хворих на ліпідний обмін оцінювали за показниками ліпідограми через 3 та через 6 місяців (табл. 4.9, 4.10).

У пацієнтів I групи відмічалось значне покращення ліпідного обміну, про що свідчить зниження рівня загального холестерину, ЛПНЩ, КА, та підвищення рівня ЛПВЩ у всіх підгрупах I групи пацієнтів. Практично у всіх пацієнтів відбулась нормалізація дисліпідемій на тлі застосованого лікування.

Таблиця 4.7 – Оцінка впливу лікування на вуглеводневий обмін у жінок I групи

Досліджуваний показник	Терміни обстеження	I досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	ПА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	ПБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
Глюкоза натще (ммоль/л)	На момент звернення	4,61 ± 0,07	5,18 ± 0,09	5,43 ± 0,10	5,72 ± 0,11
	Через 3 місяці	4,58 ± 0,08	5,05 ± 0,08	5,28 ± 0,12	5,49 ± 0,10
	Через 6 місяців	4,39 ± 0,07*	4,92 ± 0,09*	5,00 ± 0,08**	5,05 ± 0,09***
Постпрандіальна глікемія (ммоль/л)	На момент звернення	5,55 ± 0,08	5,76 ± 0,10	5,94 ± 0,11	6,98 ± 0,11
	Через 3 місяці	5,34 ± 0,09	5,53 ± 0,11	5,81 ± 0,10	6,00 ± 0,09**
	Через 6 місяців	5,25 ± 0,08*	5,29 ± 0,10**	5,62 ± 0,10*	5,79 ± 0,10***
Глікований гемоглобін НbA1c(%)	На момент звернення	4,95 ± 0,09	5,33 ± 0,11	5,68 ± 0,12	5,90 ± 0,13
	Через 3 місяці	4,90 ± 0,10	5,20 ± 0,10	5,39 ± 0,10	5,53 ± 0,11*
	Через 6 місяців	4,87 ± 0,09	5,09 ± 0,12	5,21 ± 0,11**	5,30 ± 0,12**
Інсулін (мкОд/мл )	На момент звернення	11,37 ± 1,04	13,89 ± 0,82	16,06 ± 0,76	19,01 ± 0,69
	Через 3 місяці	10,29 ± 0,58	11,91 ± 0,67	12,83 ± 0,54*	14,18 ± 0,46***
	Через 6 місяців	9,72 ± 0,29	9,98 ± 0,58**	10,72 ± 0,47**	11,47 ± 0,58***
Індекс НОМА-ІР	На момент звернення	2,42 ± 0,27	2,59 ± 0,12	2,81 ± 0,18	3,40 ± 0,16
	Через 3 місяці	2,24 ± 0,18	2,35 ± 0,31	2,48 ± 0,34	2,92 ± 0,17*
	Через 6 місяців	2,15 ± 0,16	2,27 ± 0,27	2,32 ± 0,29	2,61 ± 0,14***

Примітка. \*– p<0,05, \*\*–p<0,01, \*\*\*–<0,001 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.8 – Оцінка впливу лікування на вуглеводневий обмін у жінок II групи

Досліджуваний показник	Терміни обстеження	II досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	IIА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	IIБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
Глюкоза натще (ммоль/л)	На момент звернення	4,64 ± 0,08	5,20 ± 0,09	5,47 ± 0,10	5,79 ± 0,11
	Через 3 місяці	4,67 ± 0,09	5,16 ± 0,08	5,45 ± 0,08	5,80 ± 0,38
	Через 6 місяців	4,65 ± 0,08	5,18 ± 0,10	5,40 ± 0,09	5,78 ± 0,27
Постпрандіальна глікемія (ммоль/л)	На момент звернення	5,52 ± 0,09	5,78 ± 0,10	5,96 ± 0,09	6,93 ± 0,12
	Через 3 місяці	5,50 ± 0,08	5,74 ± 0,11	5,91 ± 0,10	6,89 ± 0,10
	Через 6 місяців	5,53 ± 0,08	5,71 ± 0,10	5,93 ± 0,11	6,87 ± 0,09
Глікований гемоглобін НbA1c(%)	На момент звернення	5,00 ± 0,11	5,37 ± 0,13	5,77 ± 0,12	5,95 ± 0,13
	Через 3 місяці	4,97 ± 0,10	5,35 ± 0,12	5,65 ± 0,13	5,91 ± 0,11
	Через 6 місяців	5,01 ± 0,11	5,36 ± 0,10	5,61 ± 0,11	5,89 ± 0,12
Інсулін (мкОд/мл)	На момент звернення	11,87 ± 0,35	13,72 ± 0,44	15,95 ± 0,75	19,16 ± 0,69
	Через 3 місяці	12,10 ± 0,24	13,23 ± 0,53	15,70 ± 0,62	18,11 ± 0,58
	Через 6 місяців	11,95 ± 0,19	13,45 ± 0,32	15,61 ± 0,51	17,87 ± 0,52
Індекс НОМА-ІР	На момент звернення	2,49 ± 0,37	2,58 ± 0,27	2,83 ± 0,19	3,43 ± 0,39
	Через 3 місяці	2,40 ± 0,31	2,53 ± 0,22	2,73 ± 0,17	3,34 ± 0,24
	Через 6 місяців	2,38 ± 0,33	2,51 ± 0,24	2,65 ± 0,20	3,07 ± 0,18

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – <0,001 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.9 – Оцінка впливу лікування на ліпідний обмін у жінок I групи

Досліджу- ваний показник	Терміни обстеження	I досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	ПА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	ПБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
ЗХ (ммоль/л)	На момент звернення	4,51 ± 0,16	4,67 ± 0,12	4,91 ± 0,19	5,90 ± 0,17
	Через 3 місяці	4,29 ± 0,14	4,35 ± 0,15	4,52 ± 0,17	5,12 ± 0,13**
	Через 6 місяців	4,16 ± 0,15	4,21 ± 0,13*	4,30 ± 0,11**	4,88 ± 0,10***
ТГ (ммоль/л)	На момент звернення	1,63 ± 0,09	1,75 ± 0,11	1,94 ± 0,12	2,29 ± 0,14
	Через 3 місяці	1,57 ± 0,08	1,61 ± 0,09	1,80 ± 0,11	1,98 ± 0,11
	Через 6 місяців	1,50 ± 0,09	1,55 ± 0,10	1,61 ± 0,10*	1,65 ± 0,12***
ЛПНЩ (ммоль/л)	На момент звернення	2,34 ± 0,09	2,49 ± 0,08	2,79 ± 0,09	3,20 ± 0,23
	Через 3 місяці	2,21 ± 0,10	2,39 ± 0,09	2,57 ± 0,10	2,78 ± 0,25
	Через 6 місяців	2,08 ± 0,08*	2,20 ± 0,08*	2,38 ± 0,09**	2,50 ± 0,18**
ЛПВЩ (ммоль/л)	На момент звернення	1,37 ± 0,10	1,30 ± 0,09	1,24 ± 0,08	1,19 ± 0,07
	Через 3 місяці	1,40 ± 0,08	1,34 ± 0,10	1,31 ± 0,11	1,28 ± 0,09
	Через 6 місяців	1,43 ± 0,06	1,40 ± 0,09	1,38 ± 0,08	1,33 ± 0,07
КА	На момент звернення	2,14 ± 0,10	2,72 ± 0,11	2,93 ± 0,10	3,12 ± 0,09
	Через 3 місяці	2,07 ± 0,08	2,47 ± 0,12	2,61 ± 0,11*	2,88 ± 0,10
	Через 6 місяців	2,01 ± 0,07	2,20 ± 0,10**	2,38 ± 0,09**	2,60 ± 0,11***

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – <0,001 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.10 – Оцінка впливу лікування на ліпідний обмін у жінок II групи

Досліджуваний показник	Терміни обстеження	II досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	ПА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	ПБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
ЗХ (ммоль/л)	На момент звернення	4,53 ± 0,18	4,65 ± 0,19	4,93 ± 0,21	5,84 ± 0,20
	Через 3 місяці	4,42 ± 0,16	4,61 ± 0,16	4,81 ± 0,19	5,81 ± 0,18
	Через 6 місяців	4,43 ± 0,14	4,60 ± 0,17	4,79 ± 0,18	5,54 ± 0,17
ТГ (ммоль/л)	На момент звернення	1,65 ± 0,09	1,79 ± 0,10	1,91 ± 0,11	2,26 ± 0,16
	Через 3 місяці	1,62 ± 0,10	1,75 ± 0,09	1,88 ± 0,10	2,17 ± 0,14
	Через 6 місяців	1,59 ± 0,08	1,69 ± 0,11	1,86 ± 0,10	1,99 ± 0,11
ЛПНЦ (ммоль/л)	На момент звернення	2,32 ± 0,10	2,49 ± 0,08	2,78 ± 0,09	3,17 ± 0,11
	Через 3 місяці	2,35 ± 0,12	2,45 ± 0,10	2,62 ± 0,10	2,95 ± 0,09
	Через 6 місяців	2,31 ± 0,10	2,46 ± 0,09	2,59 ± 0,09	2,88 ± 0,10*
ЛПВЦ (ммоль/л)	На момент звернення	1,36 ± 0,06	1,31 ± 0,08	1,25 ± 0,09	1,18 ± 0,08
	Через 3 місяці	1,36 ± 0,07	1,30 ± 0,09	1,31 ± 0,11	1,15 ± 0,07
	Через 6 місяців	1,37 ± 0,08	1,32 ± 0,07	1,33 ± 0,09	1,18 ± 0,10
КА	На момент звернення	2,16 ± 0,10	2,70 ± 0,10	2,92 ± 0,11	3,14 ± 0,08
	Через 3 місяці	2,14 ± 0,10	2,68 ± 0,08	2,87 ± 0,12	3,09 ± 0,07
	Через 6 місяців	2,13 ± 0,08	2,63 ± 0,09	2,85 ± 0,10	2,98 ± 0,10

Примітка. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з показником до лікування.



У пацієнтів II групи не було відмічено значного позитивного впливу на ліпідний профіль. Рівень ЗХ, ТГ, ЛПНЩ зменшились не суттєво, достовірної різниці виявлено не було. Рівень ЛПВЩ залишався на попередньому рівні.

Ефективність впливу лікування на вуглеводневий та ліпідний обміни була більш вираженою у I групі пацієнтів.

#### 4.2 Корекція вітаміну D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Оскільки при первинному обстеженні хворих було виявлено знижений рівень вітаміну D у 141 пацієнтки (95,92% від усіх обстежених), важливо провести його корекцію. Доведено, що додаткове призначення холекальциферолу сприяє зниженню рівня антитиреоїдних антитіл [116].

Розприділені нами пацієнтки обох обстежуваних груп отримували до основного лікування препарати вітаміну D: 6000 МО холекальциферолу при виявленні дефіциту вітаміну D, та 4000 МО холекальциферолу при діагностованій недостатності вітаміну D протягом трьох місяців із контрольним визначенням рівня 25(OH)D та наступним зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО після досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше.

У пацієнтів I групи в динаміці через 3 місяці, вдалось досягти оптимального рівня 25(OH)D у 60 (81,08 %) жінок. Вже через 3 місяці від початку терапії не залишалось жінок із важким дефіцитом 25(OH)D. При цьому, найбільша частка пацієток із дефіцитом та недостатністю залишалась у III підгрупі I групи. В динаміці через 6 місяців лікування, оптимального рівня 25(OH)D вдалось досягти у 74 (100 %) жінок (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Динаміка рівня 25(OH)D у жінок репродуктивного віку з АІТ І групи (абсолютні значення та відсотки)

Рівень 25(OH)D	Терміни обстеження	І досліджувана група (n=74)			
		І підгрупа (АІТ + еутиреоз) n=24	ІІА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	ІІБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=13	ІІІ підгрупа (АІТ+ГТ), n=25
Оптимальний рівень: 30-50 нг/мл	На момент звернення	2 (8,33%)	1 (8,33%)	0(0,00%)	0(0,00%)
	Через 3 місяці	22 (91,67%)*	9 (75,00%)*	10 (76,92%)*	19 (76,00%)*
	Через 6 місяців	24 (100,00%)*	12 (100,00%)*	13 (100,00%)*	25 (100,00%)*
Недостатність 25(OH)D: 20-29,9 нг/мл	На момент звернення	12(50,00%)	3(25,00%)	1(7,69%)	4(16,00%)
	Через 3 місяці	2 (8,33%)*	2(16,67%)*	2(15,39%)*	4(16,00%)
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Дефіцит 25(OH)D: 10-19,9 нг/мл	На момент звернення	10 (41,67%)	7 (58,34%)	8 (61,54%)	12(48,00%)
	Через 3 місяці	0 (0,00%)*	1(8,33%)*	1(7,69%)*	2(8,00%)*
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Важкий дефіцит 25(OH)D <10 нг/мл	На момент звернення	0(0,00%)	1(8,33%)	4(30,77%)	9(36,00%)
	Через 3 місяці	0(0,00%)	0(0,00%)*	0(0,00%)*	0(0,00%)*
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)

Примітка. \* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – <0,001 порівняно з показником до лікування.

У пацієнтів II групи були виявлені схожі результати, як і у пацієнок I групи. Оптимальний рівень 25(OH)D було виявлено у 53 (72,60 %) пацієнтів через 3 місяці від початку терапії. В динаміці через 6 місяців, оптимальний рівень 25(OH)D було виявлено у 72 (98,63 %) жінок, у 1 (1,37 %) пацієнтки III підгрупи II групи через 6 місяців зберігалась недостатність вітаміну D (табл. 4.12).

При аналізі середнього рівня 25(OH)D у пацієнтів I групи було виявлено, що його рівень збільшився у 2,0 рази у пацієнтів I підгрупи, у 2,4 рази у пацієнтів IIА підгрупи, у 2,8 рази у пацієнтів IIБ підгрупи та у 3,0 рази у пацієнтів III підгрупи від вихідного рівня у динаміці через 6 місяців (табл. 4.13; рис. 4.9).

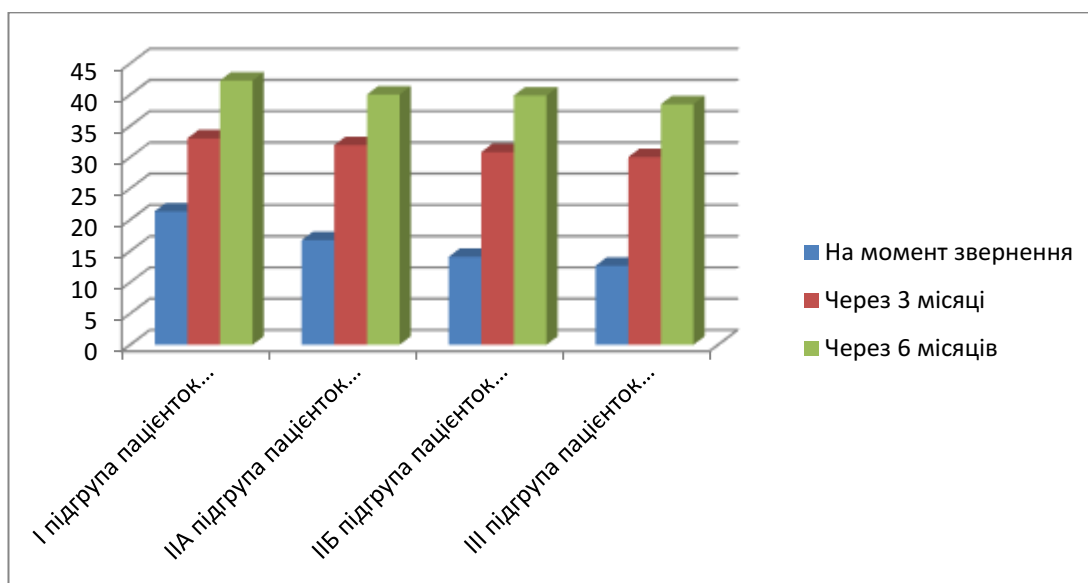


Рисунок 4.9 – Динаміка рівня 25(OH)D у пацієнтів I групи

При аналізі середнього рівня 25(OH)D у пацієнок II групи було виявлено, що його рівень підвищився у 1,8 раз у пацієнок I підгрупи, у 2,2 рази у пацієнок IIА підгрупи, у 2,5 рази у пацієнок IIБ підгрупи та у 2,9 рази у пацієнок III групи (табл. 4.14; рис. 4.10).

Через 6 місяців від початку терапії, оптимальний рівень 25(OH)D вдалось досягти у 100 % пацієнтів.

Таблиця 4.12 – Динаміка рівня 25(ОН)D у жінок репродуктивного віку з АІТ II групи виражена (абсолютні значення та відсотки)

Рівень 25(ОН)D	Терміни обстеження	II досліджувана група (n=73)			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз), n=24	IIA підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	ІІБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=12	ІІІ підгрупа (АІТ+ГТ) n=25
Оптимальний рівень 30-50 нг/мл	На момент звернення	2(8,33%)	1(8,33%)	0(0,00%)	0(0,00%)
	Через 3 місяці	20(83,33%)*	8(66,66%)*	8(66,66%)*	17(68,00%)*
	Через 6 місяців	24 (100,00%)*	12 (100,00%)*	12 (100,00%)*	24(96,00%)*
Недостатність 25(ОН)D 20-29,9 нг/мл	На момент звернення	14(58,33%)	5(41,67%)	1(8,33%)	3(12,00%)
	Через 3 місяці	4(16,67%)*	3 (25,01%)*	2(16,67%)*	5(20,00%)*
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	1(4,00%)*
Дефіцит 25(ОН)D 10-19,9 нг/мл	На момент звернення	8(33,34%)	6(50,00%)	9(75,00%)	14(56,00%)
	Через 3 місяці	0(0,00%)*	1(8,33%)*	2 (16,67%)*	3(12,00%)*
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)
Важкий дефіцит 25(ОН)D <10 нг/мл	На момент звернення	0 (0,00%)	0(0,00%)	2(16,67%)	8(32,00%)
	Через 3 місяці	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)*	0(0,00%)*
	Через 6 місяців	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)	0(0,00%)

Примітка. \*– p<0,05, \*\*–p<0,01, \*\*\*–<0,001 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.13 – Середній рівень 25(ОН)D у жінок репродуктивного віку з АІТ I групи

Рівень 25(ОН)D	Терміни обстеження	I досліджувана група (n=74)			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз) n=24	IIA підгрупа (АІТ+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	IIБ підгрупа (АІТ+СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=13	III підгрупа (АІТ+ГТ) n=25
Середній рівень 25(ОН)D (нг/мл)	На момент звернення	21,34 ± 0,99	16,72 ± 1,83	14,05 ± 1,24	12,64 ± 0,96
	Через 3 місяці	33,02 ± 0,51***	31,94 ± 1,31***	30,81 ± 1,17***	30,03 ± 0,83***
	Через 6 місяців	42,25 ± 0,95***	40,03 ± 1,19***	39,86 ± 0,63***	38,47 ± 0,48***
Примітка. *– p<0,05, **–p<0,01, ***–<0,001 порівняно з показником до лікування.					

Таблиця 4.14 – Середній рівень 25(ОН)D у жінок репродуктивного віку з АІТ II групи

Рівень 25(ОН)D	Терміни обстеження	II досліджувана група (n=73)			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз) n=24	IIA підгрупа (АІТ+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	IIБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=12	III підгрупа (АІТ+ГТ) n=25
Середній рівень 25(ОН)D (нг/мл)	На момент звернення	21,71 ± 0,66	17,45 ± 1,81	14,34 ± 1,02	12,28 ± 0,84
	Через 3 місяці	31,95 ± 0,55***	29,78 ± 1,26***	29,03 ± 1,12***	28,66 ± 0,84***
	Через 6 місяців	39,43 ± 0,48***	38,76 ± 0,70***	37,12 ± 0,74***	35,96 ± 0,44***
Примітка. *– p<0,05, ** – p<0,01, *** – <0,001 порівняно з показником до лікування.					

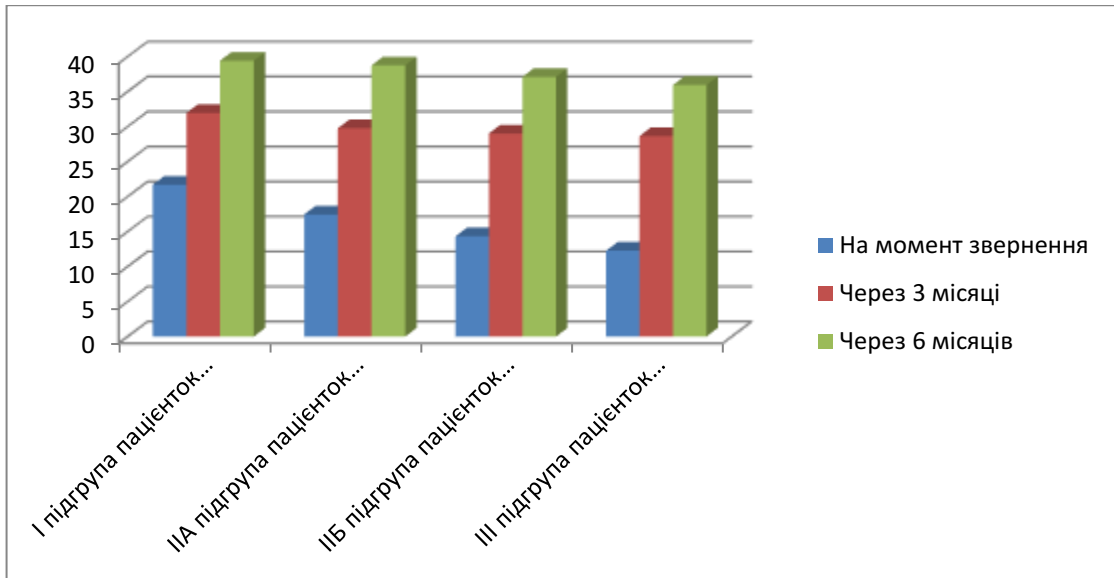


Рисунок 4.10 – Динаміка рівня 25(OH)D у пацієнтів II групи

Провівши аналіз отриманих результатів, можна зробити висновок, що призначення препаратів вітаміну D, холекальциферолу у дозі 6000 МО при виявленому дефіциті та 4000 МО при діагностованій недостатності до досягнення рівня  $>30$  нг/мл і з наступним переходом на 2000 МО, дозволяє досягти оптимального рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом.

#### 4.3 Динаміка змін показників цитокінового статусу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

У виборі принципу лікування жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, опирались на можливість впливу на патогенетичну ланку захворювання, а саме на цитокіновий статус.

Оцінку впливу на цитокіновий статус проводили шляхом дослідження рівнів прозапальних цитокінів в обох досліджуваних групах через 3 та через 6 місяців.

Детальна динаміка показників цитокінового ряду у всіх підгрупах I групи подана у таблиці 4.15, у всіх підгрупах II групи – у таблиці 4.16.

Таблиця 4.15 – Корекція показників цитокинового ряду у жінок I групи

Досліджу- ваний показник	Терміни обстеження	I досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	ПА підгрупа (АІТ +СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	ПБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
TNF- $\alpha$	На момент звернення	5,54 $\pm$ 0,13	6,58 $\pm$ 0,12	7,27 $\pm$ 0,12	8,23 $\pm$ 0,17
	Через 3 місяці	2,61 $\pm$ 0,15***	3,17 $\pm$ 0,10***	3,66 $\pm$ 0,12	3,79 $\pm$ 0,03
	Через 6 місяців	1,67 $\pm$ 0,03***	1,71 $\pm$ 0,03***	1,78 $\pm$ 0,02	1,81 $\pm$ 0,02
ІЛ-6	На момент звернення	21,24 $\pm$ 0,40	23,54 $\pm$ 0,34	24,01 $\pm$ 0,47	26,82 $\pm$ 0,13
	Через 3 місяці	14,03 $\pm$ 0,35***	16,66 $\pm$ 0,32***	17,86 $\pm$ 0,28***	19,78 $\pm$ 0,20***
	Через 6 місяців	6,98 $\pm$ 0,19***	7,65 $\pm$ 0,21***	7,80 $\pm$ 0,15***	7,84 $\pm$ 0,71***
ІЛ-17	На момент звернення	4,35 $\pm$ 0,06	5,00 $\pm$ 0,07	5,84 $\pm$ 0,16	6,59 $\pm$ 0,12
	Через 3 місяці	3,34 $\pm$ 0,08***	3,97 $\pm$ 0,06***	4,03 $\pm$ 0,08***	4,81 $\pm$ 0,08***
	Через 6 місяців	1,91 $\pm$ 0,07***	2,02 $\pm$ 0,09***	2,14 $\pm$ 0,10***	2,45 $\pm$ 0,09***
ІЛ-23	На момент звернення	21,18 $\pm$ 0,29	25,16 $\pm$ 0,59	30,79 $\pm$ 0,78	36,17 $\pm$ 0,77
	Через 3 місяці	16,66 $\pm$ 0,26***	18,29 $\pm$ 0,18***	19,37 $\pm$ 0,19***	24,08 $\pm$ 0,37***
	Через 6 місяців	14,47 $\pm$ 0,25***	16,90 $\pm$ 0,23***	18,29 $\pm$ 0,21***	21,76 $\pm$ 0,20***

Примітка. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  порівняно з показником до лікування.

Таблиця 4.16 – Корекція показників цитокинового ряду у жінок II групи

Досліджуваний показник	Терміни обстеження	I досліджувана група			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз)	IIA підгрупа (АІТ+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0))	IIБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0)	III підгрупа (АІТ+ГТ)
TNF-α	На момент звернення	5,99 ± 0,16	6,78 ± 0,09	7,40 ± 0,11	7,91 ± 0,07
	Через 3 місяці	4,85 ± 0,13***	5,02 ± 0,06***	5,86 ± 0,12***	6,20 ± 0,14***
	Через 6 місяців	4,10 ± 0,06***	4,21 ± 0,12***	5,02 ± 0,17***	5,24 ± 0,08***
IL-6	На момент звернення	21,80 ± 0,46	24,21 ± 0,18	24,20 ± 0,34	27,21 ± 0,15
	Через 3 місяці	19,25 ± 0,46***	22,03 ± 0,21**	21,85 ± 0,29***	24,83 ± 0,14***
	Через 6 місяців	10,45 ± 0,29***	10,93 ± 0,14***	10,82 ± 0,21***	12,86 ± 0,20***
IL-17	На момент звернення	4,60 ± 0,09	5,03 ± 0,08	5,91 ± 0,08	6,50 ± 0,08
	Через 3 місяці	4,21 ± 0,07**	4,50 ± 0,09**	5,32 ± 0,07**	6,27 ± 0,11
	Через 6 місяців	4,09 ± 0,06**	4,21 ± 0,04***	5,08 ± 0,08***	5,94 ± 0,07**
IL-23	На момент звернення	22,18 ± 0,36	25,14 ± 0,22	30,78 ± 0,35	36,01 ± 0,20
	Через 3 місяці	20,58 ± 0,30**	22,85 ± 0,14**	26,71 ± 0,24***	31,42 ± 0,23***
	Через 6 місяців	19,17 ± 0,23***	21,55 ± 0,19***	23,18 ± 0,35***	26,12 ± 0,24***
Примітка *– p<0,05, **–p<0,01, ***–<0,001 порівян. з показником до лікування.					



Аналізуючи та порівнюючи динаміку змін показників прозапальних цитокінів у обох групах пацієнтів, виявлено, що рівень TNF- $\alpha$  у I групі пацієнтів знизився у 4,0 рази від вихідного рівня в динаміці через 6 місяців, тоді ж як у II групі пацієнтів рівень TNF- $\alpha$  знизився у 1,5 раза через 6 місяців після отриманого лікування (рис. 4.11, 4.12).

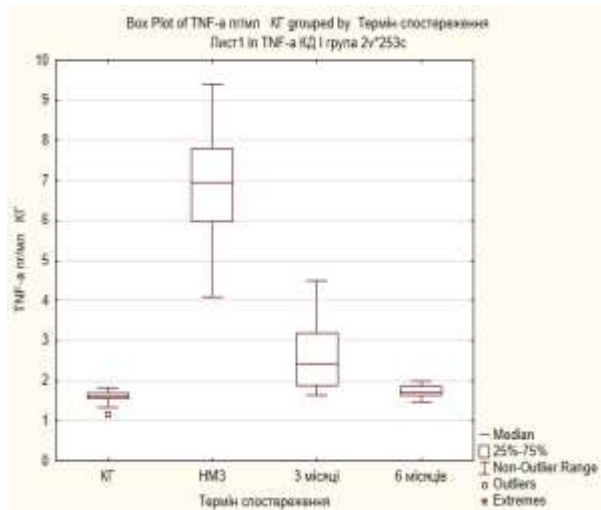


Рисунок 4.11 – Динаміка змін TNF- $\alpha$  у пацієнтів I групи

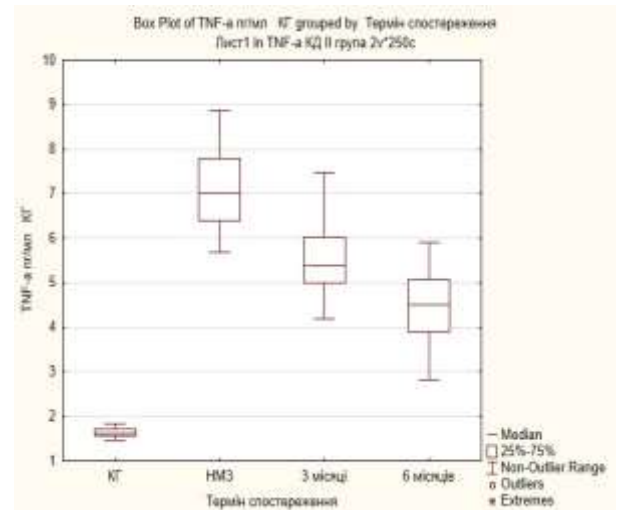


Рисунок 4.12 – Динаміка змін TNF- $\alpha$  у пацієнтів II групи

Рівень IL-6 у пацієнтів I групи знизився у 3,1 раза у порівнянні із вихідним рівнем, тоді ж як у II групі пацієнтів рівень IL-6 знизився у 2,0 рази від вихідного рівня (рис. 4.13, 4.14).

Рівень IL-17 знизився у 2,6 рази у пацієнтів I групи, а у пацієнтів II групи достовірного зниження рівня IL-17 не було відмічено, він знизився в 0,8 раз від вихідного рівня в динаміці через 6 місяців (рис. 4.15, 4.16).

Рівень IL-23 у I групі пацієнок зменшився у 1,6 раза порівняно з вихідним рівнем, та у II групі пацієнок у 1,2 раза порівняно з вихідним рівнем в динаміці через 6 місяців (рис. 4.17, 4.18).

Провівши аналіз динаміки змін показників цитокінового ряду, можна зробити висновок, що прозапальні цитокіни відіграють значну роль у патогенезі аутоімунних тиреопатій.

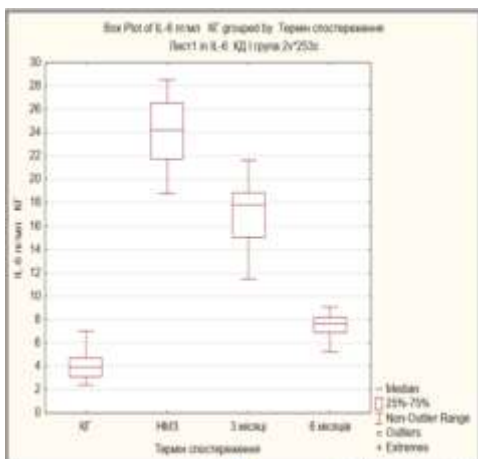


Рисунок 4.13 – Динаміка змін ІЛ-6 у пацієнтів I групи

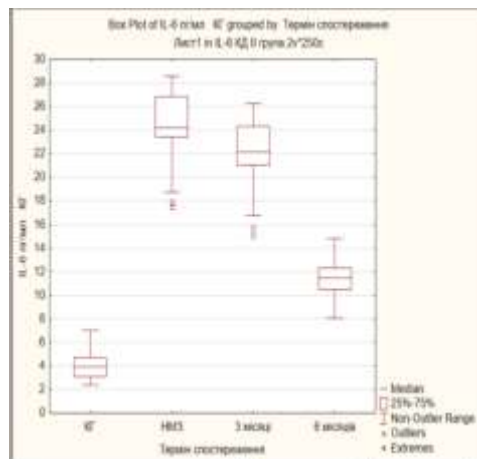


Рисунок 4.14 – Динаміка змін ІЛ-6 у пацієнтів II групи

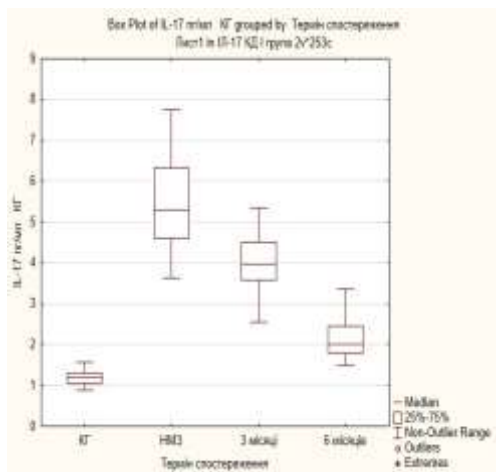


Рисунок – 4.15 – Динаміка змін ІЛ-17 у пацієнтів I групи

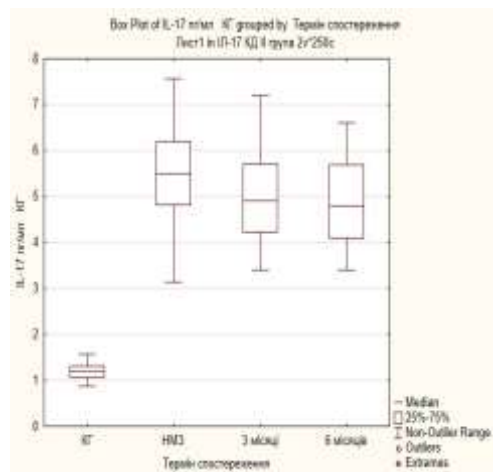


Рисунок – 4.16 – Динаміка змін ІЛ-17 у пацієнтів II групи

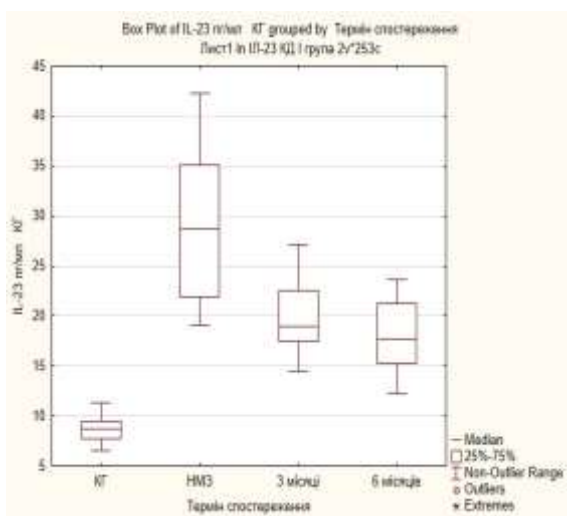


Рисунок – 4.17 – Динаміка змін ІЛ-23 у пацієнтів I групи

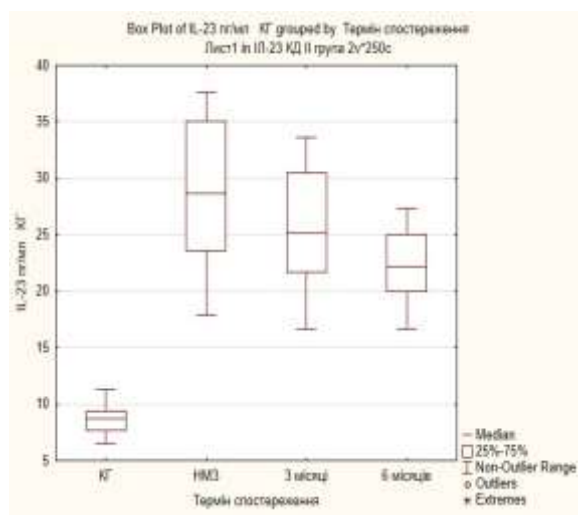


Рисунок – 4.18 – Динаміка змін ІЛ-23 у пацієнтів II групи

Комплексне лікування, яке ми застосовували для пацієток I групи дозволило достовірно знизити рівні прозапальних цитокінів, що сприяло кращій компенсації захворювання та зниженню негативного впливу на репродуктивну систему жінок. TNF- $\alpha$  та IL-6 в ході дослідження повели себе як гостро фазові запальні цитокіни, динаміка зниження IL-17 та IL-23 була менш вираженою ніж TNF- $\alpha$  та IL-6, що підтверджує значну роль даних цитокінів у патогенезі захворювання та вимагає тривалішого спостереження та більшої вибірки пацієнтів для проведення оцінки дії застосованої терапії на вісь IL-23/IL-17.

#### 4.4 Ефективність застосованої терапії на афективну сферу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Оскільки при первинному обстеженні жінок у 49,66 % із них було виявлено психосоматичні розлади, важливо, щоб лікування таких пацієнтів здійснювало ефективний вплив на тривожні, депресивні та соматовегетативні симптоми.

Для оцінки впливу на афективну сферу запропонованої терапії, анкетування усіх жінок проводили під час первинного огляду та в динаміці через 3 та через 6 місяців (табл. 4.17, 4.18; рис. 4.19, 4.20).

У I групі пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням міоїнозитулу, холекальциферолу, селену, через 3 місяці від початку терапії, розлади психо-афективної сфери зберігались у 13,51 % жінок, а в динаміці через 6 місяців у 6,76 % обстежених зберігались прояви тривожного або депресивного синдрому. Нормальні результати анкетування були виявлені у 93,24 % жінок через 6 місяців після запропонованої терапії.

У жінок II групи також були отримані позитивні результати, проте, вони були менше виражені у порівнянні із I групою пацієток.

Таблиця 4.17 – Результати анкетування жінок I групи ( абсолютні значення та відсотки)

Психосоматичний розлад	Терміни обстеження	I досліджувана група (n=74)			
		I підгрупа (AIT + еутиреоз), n=24	IIA підгрупа (AIT+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	IIБ підгрупа (AIT+СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=13	III підгрупа (AIT+ГТ) n=25
Тривожний синдром	На момент звернення	7 (29,16 %)	4 (33,33 %)	5 (38,46 %)	7 (28,00 %)
	Через 3 місяці	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (15,39 %)	3 (12,00 %)
	Через 6 місяців	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (7,69 %)	2 (8,00 %)
Депресивний синдром	На момент звернення	1 (4,17 %)	1 (8,33 %)	(7,69 %)	5 (20,00 %)
	Через 3 місяці	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (7,69 %)	2 (8,00 %)
	Через 6 місяців	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (4,00 %)
Коморбідні тривожний і депресивний синдроми	На момент звернення	1 (4,17 %)	0 (0,00 %)	2 (15,39 %)	4 (16,00 %)
	Через 3 місяці	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	2 (8,00 %)
	Через 6 місяців	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (4,00 %)
Нормальні результати анкетування	На момент звернення	15 (62,50 %)	7 (58,34 %)	5 (38,46 %)	9 (36,00 %)
	Через 3 місяці	24 (100,00 %)	12 (100,00 %)	10 (76,92 %)	18 (72,00 %)
	Через 6 місяців	24 (100,00 %)	12 (100,00 %)	12 (92,30 %)	21 (84,00 %)

Таблиця 4.18 – Результати анкетування жінок II групи (абсолютні значення та відсотки)

Психосоматичний розлад	Терміни обстеження	II досліджувана група (n=73)			
		I підгрупа (АІТ + еутиреоз) n=24	IIА підгрупа (АІТ+СКГ (рівень ТТГ 2,5-4,0), n=12	IIБ підгрупа (АІТ +СКГ, рівень ТТГ 4,0-10,0), n=12	III підгрупа (АІТ+ГТ) n=25
Тривожний синдром	На момент звернення	6 (25,00 %)	4 (33,33 %)	4 (33,33 %)	7 (28,00 %)
	Через 3 місяці	4 (16,66 %)	3 (25,00 %)	3 (25,00 %)	5 (20,00 %)
	Через 6 місяців	3 (12,50 %)	2 (16,67 %)	2 (16,67 %)	4 (16,00 %)
Депресивний синдром	На момент звернення	1 (4,17 %)	1 (8,33 %)	1 (8,33 %)	4 (16,00 %)
	Через 3 місяці	1 (4,17 %)	1 (8,33 %)	1 (8,33 %)	3 (12,00 %)
	Через 6 місяців	1 (4,17 %)	1 (8,33 %)	1 (8,33 %)	2 (8,00 %)
Коморбідні тривожний і депресивний синдроми	На момент звернення	1 (4,17 %)	0 (0,00 %)	1 (8,33 %)	5 (20,00 %)
	Через 3 місяці	1 (4,17 %)	0 (0,00 %)	1 (8,33 %)	4 (16,00 %)
	Через 6 місяців	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	1 (8,33 %)	4 (16,00 %)
Нормальні результати анкетування	На момент звернення	16 (66,66 %)	7 (58,34 %)	6 (50,00 %)	9 (36,00 %)
	Через 3 місяці	18 (75,00 %)	8 (66,67 %)	7 (58,34 %)	13 (52,00 %)
	Через 6 місяців	20 (83,33 %)	9 (75,00 %)	8 (66,67 %)	15 (60,00 %)
Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001, **** – p<0,0001.					

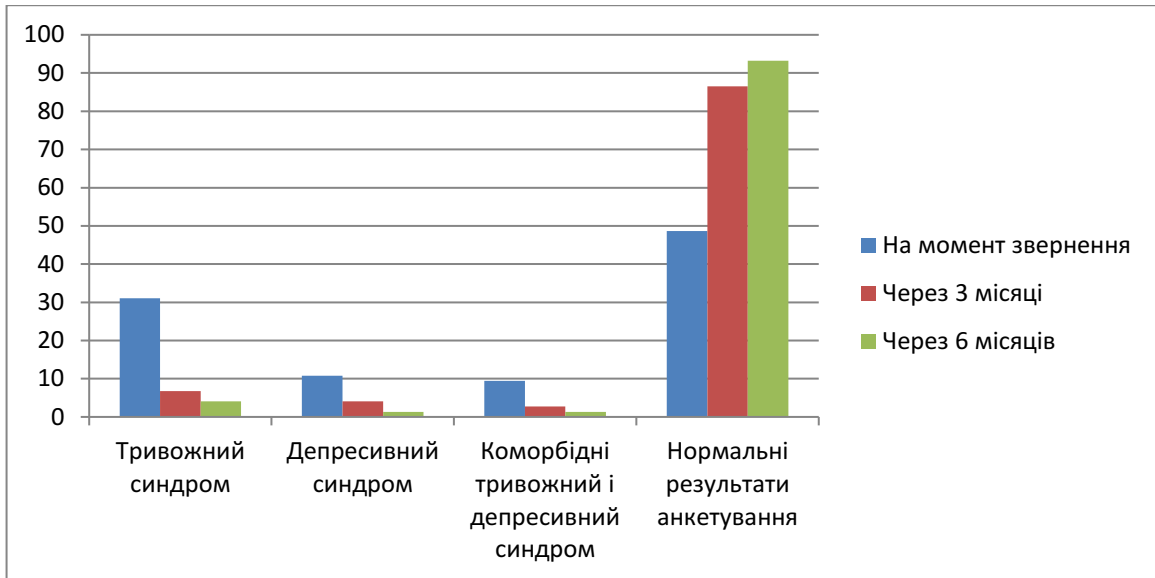


Рисунок 4.19 – Результати анкетування у жінок I групи

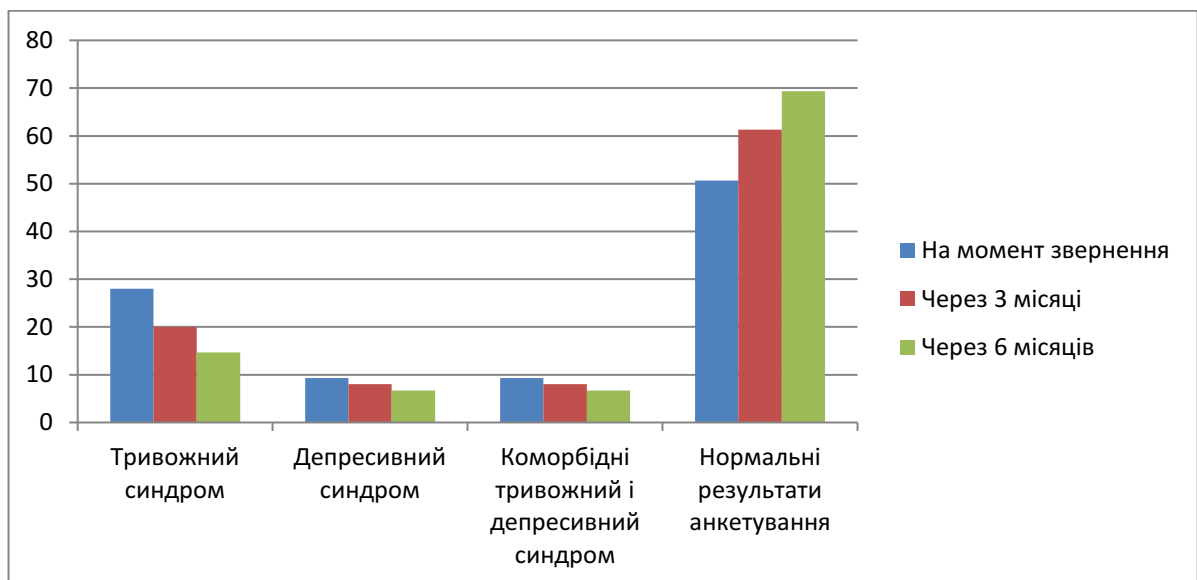


Рисунок 4.20 – Результати анкетування у жінок II групи

У II групі пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням холекальциферолу та селену, через 3 місяці від початку терапії, розлади психо-афективної сфери зберігались у 39,98 % жінок, через 6 місяців 28,77 % жінок мали прояви тривожного або депресивного синдрому. Нормальні результати анкетування були виявлені у 71,23 % жінок через 6 місяців після терапії.

Провівши оцінку запропонованої терапії на показники психо-афективної сфери виявлено, що прояви тривожного та депресивного

синдромів зменшились у 2,0 рази у I групі жінок, які отримували лікування левотироксином, міоїнозитолом, вітаміном D, селеном, та у 1,4 рази у II групі пацієнок, які отримували лікування левотироксином, вітаміном D, селеном.

#### Висновки до розділу 4

1. Оцінка ефективності терапії, яка включала окрім препаратів левотироксину при СКГ та ГТ, препарат міоїнозитулу 2000 мг/добу, холекальциферолу 6000 МО при дефіциті та 4000 МО при недостатності із наступним переходом на 2000 МО при досягненні цільового рівня 25(OH)D >30 нг/мл, селену 200 мкг/добу, проводилась в динаміці через 3 та через 6 місяців. При оцінці тиреоїдного статусу пацієнтів I групи, які отримували терапію із додаванням міоїнозитулу, було виявлено достовірне зниження рівня ТТГ, АТПО, АТТГ у всіх підгрупах пацієнтів. У всіх пацієнтів I групи вдалось досягти цільового рівня ТТГ <2,5 мМО/л. Рівень АТПО в середньому знизився у 3,3 рази, АТТГ у 3,5 рази. У жінок I групи на тлі проведеного лікування було виявлено достовірне підвищення рівнів естрадіолу та прогестерону через 6 місяців у порівнянні з вихідним рівнем, а також зниження рівнів ПЛ, ФСГ, ЛГ порівняно з вихідним рівнем. Вуглеводневий обмін вдалось компенсувати у всіх жінок, які отримували лікування міоїнозитолом, холекальциферолом та селеном, а також практично у всіх пацієнтів відбулась нормалізація дисліпидемій на тлі застосованого лікування.

2. Призначення препаратів вітаміну D, холекальциферолу у дозі 6000 МО при виявленому дефіциті та 4000 МО при діагностованій недостатності до досягнення рівня >30 нг/мл і з наступним переходом на 2000 МО дозволяє досягти оптимального рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом.

3. При оцінці впливу терапії на цитокіновий статус виявлено, що рівень TNF- $\alpha$  у I групі пацієнтів знизився у 4,0 рази, у 1,5 рази у II групі. Рівень IL-6 у пацієнтів I групи знизився у 3,1 рази, тоді ж як у II групі пацієнтів рівень IL-6 знизився у 2,0 рази. Рівень IL-17 знизився у 2,6 рази у

пацієнтів I групи, а у пацієнтів II групи він знизився у 0,8 раз. Рівень IL-23 у I групі пацієнток зменшився у 1,6 раза, а у II групі пацієнток у 1,2 раза порівняно з вихідним рівнем в динаміці через 6 місяців.

4. У I групі пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням міоінозитулу, холекальциферолу, селену, через 3 місяці від початку терапії, розлади психо-афективної сфери зберігались у 13,51 % жінок; в динаміці через 6 місяців у 6,76 % обстежених зберігались прояви тривожного або депресивного синдрому. Нормальні результати анкетування були виявлені у 93,24 % жінок через 6 місяців після запропонованої терапії. У II групі пацієнтів, які отримували лікування із застосуванням холекальциферолу та селену, через 3 місяці від початку терапії, розлади психо-афективної сфери зберігались у 39,98 % жінок, через 6 місяців 28,77 % жінок мали прояви тривожного або депресивного синдрому. Нормальні результати анкетування були виявлені у 71,23 % жінок через 6 місяців після терапії.

Результати дослідження, які наведені у даному розділі, висвітлені у наукових працях автора [217-222].



## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ АУТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ

#### 5.1 Загальні принципи побудови регресійних моделей

Математичне та комп'ютерне моделювання на сьогодні є важливим інструментом теоретичної медицини. Спрощена відносно реальної системи математична модель дає змогу отримати часові залежності, з допомогою яких можна прогнозувати поведінку досліджуваної системи, передбачаючи шляхи розвитку відповідних процесів [223, 224].

Для прогнозування, аналізу часових рядів, тестування гіпотез та виявлення прихованих взаємозв'язків в даних використовується регресійний аналіз.

Регресійний аналіз та кореляційний аналіз тісно пов'язані між собою. Кореляційний аналіз досліджує напрямок та силу зв'язку між незалежними змінними. Регресійний аналіз досліджує форму залежності (модель зв'язку, вираженої у функції регресії) між незалежними змінними. Практично обидва методи вивчають однаковий взаємозв'язок, але з різних сторін, тим самим доповнюючи один одного [225, 226].

З метою дослідження кореляційного взаємозв'язку було проведено аналіз кореляційних матриць, побудованих для усіх факторів обстежуваних пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом, та кореляційних матриць досліджуваних нами величин при аутоімунному тиреоїдиті та еутиреозі, аутоімунному тиреоїдиті та субклінічному гіпотиреозі, аутоімунному тиреоїдиті та гіпотиреозі.

На рисунку 5.1 наведено кореляційну матрицю досліджуваних величин у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.

Відповідно до кореляційної матриці, виявлено прямий, сильний кореляційний зв'язок між АТПО та ТТГ ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та ТТГ ( $r=0,87$ ;

$p < 0,05$ ); виявлений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем ТТГ ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), 25(OH)D та АТПО ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), 25(OH)D та АТТГ ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між 25(OH)D та естрадіолом ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), зворотній кореляційний зв'язок між 25(OH)D та пролактинем ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

Correlations (1 to 14)		Marked correlations are significant at $p < .05000$														
N=147 (Casewise deletion of missing data)		Mean	Std Dev	Min	Max	Min	Max	ATPO	ATTG	25(OH)D	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-17	IL-23	AMG	Естрадіол
Вік	37,233	6,5585	1,000000	0,000000	0,000000	-0,152118	0,184441	0,144156	0,098873	-0,194795	0,129631	0,118123	0,134829	0,146178	-0,354436	-0,128079
ТТГ	7,8823	5,8786	0,000000	0,000000	0,000000	-0,152118	0,184441	0,144156	0,098873	-0,194795	0,129631	0,118123	0,134829	0,146178	-0,354436	-0,128079
АТТГ	12,7732	3,4447	-0,152116	0,065353	0,000000	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555	0,055555
АТПО	2,6954	0,7883	0,04441	0,04972	0,029951	0,060000	0,025203	0,024117	0,023252	0,039203	0,051688	0,071424	0,025234	0,025248	0,042827	0,042827
25(OH)D	655,2422	319,3222	0,114186	0,052126	-0,083719	0,822503	0,000000	0,062955	0,036934	0,022034	0,079783	0,033306	0,039454	0,040414	0,021966	0,021966
TNF- $\alpha$	16,4888	5,9756	-0,094386	0,538376	0,001919	0,532362	0,538584	0,043117	0,000000	0,640000	-0,642689	0,639296	0,633715	0,624916	0,636930	0,636930
IL-6	6,9697	1,1518	0,129631	0,145296	-0,016747	0,173203	0,122204	0,026112	-0,040000	0,000000	0,036517	0,047521	0,037352	0,045266	0,056044	0,056044
IL-17	24,2167	2,4964	0,119127	0,145213	-0,030714	0,151830	0,179583	0,179642	0,143599	0,138617	0,000000	0,028183	0,021119	0,046917	0,049104	0,049104
IL-23	5,5109	0,8687	0,134658	0,145431	-0,030694	0,147424	0,053206	0,051916	0,036299	0,047521	0,026103	0,000000	0,013087	0,023739	0,030822	0,030822
AMG	20,7017	6,5145	0,146778	0,057098	-0,04343	0,026234	0,093454	0,050934	0,037715	0,027052	0,021510	0,013667	0,000000	0,049425	-0,056452	-0,056452
Естрадіол	1,7937	0,7107	-0,104416	0,113283	0,091463	0,122546	-0,004488	0,000262	0,024911	-0,020966	-0,348117	-0,439423	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
Пролактин	77,7829	7,8147	0,126879	0,050722	0,010714	0,042637	-0,021846	0,033264	0,164838	-0,180044	-0,431004	0,039522	0,066422	0,089392	0,000000	0,000000
Тестостерон	2,5787	0,7310	0,020862	0,201423	0,290624	0,277969	0,331362	0,336219	0,362794	0,218209	-0,243196	-0,248220	-0,272798	0,038782	0,032093	0,032093
Тестостерон	1,2997	0,1960	0,064595	0,026298	-0,021637	0,031543	0,048810	0,045496	0,411229	0,562455	0,438846	0,600292	0,660979	0,273116	0,390273	0,390273
Прелатин	15,7958	5,2761	0,109668	0,090327	-0,041984	0,041499	0,137192	0,035479	-0,169048	0,027092	0,178761	0,178761	0,178761	0,178761	0,178761	0,178761
БСТ	8,9379	2,9616	0,142863	0,029291	0,014997	-0,028825	0,048496	0,073364	0,021291	0,052496	0,051688	0,081891	0,023747	-0,321689	-0,427213	-0,427213
ТТГ	9,8971	3,4827	0,123853	0,021381	-0,036664	-0,040116	0,081720	0,092933	0,010298	0,022887	0,000000	0,000000	0,172028	0,167722	0,167722	0,167722
АТТГ	6,0973	0,8901	0,006329	0,044737	-0,149984	0,001199	0,012508	0,023587	0,030296	0,040381	0,048264	0,043677	0,022448	-0,196268	-0,420318	-0,420318
АТПО	2,6435	0,8247	0,026798	0,026791	-0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791	0,043791
IL-6	1,2753	0,3064	0,013797	0,131639	0,161908	0,163753	-0,170311	-0,173889	0,009094	-0,188512	-0,182939	-0,138421	-0,177948	0,186429	0,218649	0,218649
IL-17	1,9338	0,5407	0,119359	0,049003	-0,042320	-0,022964	0,003029	0,071768	0,218229	0,439699	0,416796	0,419848	0,420934	-0,300593	-0,289646	-0,289646
ТТГ	6,0973	0,8901	0,006329	0,044737	-0,149984	0,001199	0,012508	0,023587	0,030296	0,040381	0,048264	0,043677	0,022448	-0,196268	-0,420318	-0,420318
Естрадіол	6,1431	0,8803	0,033982	0,049158	-0,000221	-0,040109	0,088454	0,088454	0,053795	0,044289	0,044289	0,044289	0,044289	0,044289	0,044289	0,044289
Тестостерон	3,5029	0,6220	0,019362	0,070917	-0,040240	-0,040453	0,061406	0,062498	0,001191	0,045146	0,045146	0,045146	0,045146	0,045146	0,045146	0,045146
AMG	16,1119	4,5561	0,089366	0,053462	-0,027442	-0,026571	0,043165	0,027946	0,102429	0,176000	0,176000	0,176000	0,176000	0,176000	0,176000	0,176000
AMG	2,8881	0,7834	0,131464	0,081908	-0,027445	-0,046362	0,031130	0,051198	-0,048031	0,012644	0,022678	0,023322	0,023322	0,023322	0,023322	0,023322
IL-6	20,5474	5,3546	0,003314	0,081912	-0,118885	-0,118877	0,048473	0,047383	0,365431	0,322318	0,348718	0,329331	0,134857	-0,252518	-0,252518	-0,252518
IL-17	77,5170	10,4051	0,020122	0,060607	-0,341890	-0,283111	0,048720	0,046265	0,088164	0,340990	0,342993	0,369390	0,367894	0,161377	-0,244748	-0,244748
AMG	14,2071	4,4142	0,101909	0,091205	0,118835	0,134759	-0,074862	-0,000024	0,097894	0,066495	0,066495	0,066495	0,066495	0,066495	0,066495	0,066495

Рисунок 5.1 – Кореляційна матриця досліджуваних величин у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Зворотній сильний кореляційний зв'язок було виявлено між рівнем AMG та віком пацієнок ( $r = -0,85$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем AMG та рівнем АТПО ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ), між рівнем AMG та рівнем АТТГ ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем AMG та ТТГ ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем AMG та рівнем 25(OH)D ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи кореляційну матрицю, представлену на рисунку 5.2, виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  та рівнем АТПО ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  та рівнем АТТГ ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  та рівнем ТТГ ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 та рівнем АТПО ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ), IL-6 та рівнем АТТГ ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ), IL-6 та рівнем ТТГ ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Було виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем IL-17 та рівнем АТПО

( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), IL-17 та рівнем АТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), IL-17 та рівнем ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Було встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем IL-23 та рівнем АТПО ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), IL-23 та рівнем АТТГ ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ), IL-23 та рівнем ТТГ ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

Correlations (1 in TC +If)													
Marked correlations are significant at $p < ,05000$													
N=147 (Casewise deletion of missing data)													
Variable	Means	Std Dev	Bik	ТТГ	T4e	T3e	АТПО	АТТГ	25(OH)D	TNF- $\gamma$	IL-6	IL-17	IL-23
Bik	31,2313	6,5565	1,000000	0,068752	-0,152116	-0,104441	0,114196	0,098873	-0,094395	0,129631	0,118127	0,134059	0,146778
ТТГ	7,0823	5,8790	0,068752	1,000000	-0,865303	-0,874872	0,882120	0,877477	-0,538370	0,745256	0,765813	0,781451	0,857509
T4e	12,7732	3,4447	-0,152116	-0,865303	1,000000	0,829951	-0,853718	-0,870081	0,601819	-0,810147	-0,820714	-0,833694	-0,854343
T3e	2,6954	0,7993	-0,104441	-0,874872	0,829951	1,000000	-0,825203	-0,824117	0,532352	-0,739203	-0,751690	-0,787424	-0,825234
АТПО	655,2422	319,3222	0,114196	0,882120	-0,863718	-0,825203	1,000000	0,963659	-0,638594	0,822204	0,797683	0,853306	0,893454
АТТГ	605,0680	281,7425	0,098873	0,877477	-0,870081	-0,824117	0,963659	1,000000	-0,614317	0,824112	0,796642	0,861876	0,905914
25(OH)D	16,4898	5,9756	-0,094395	-0,538370	0,601819	0,532352	-0,638594	-0,614317	1,000000	-0,640000	-0,643689	-0,639290	-0,633715
TNF- $\gamma$	6,9697	1,1518	0,129631	0,745256	-0,810147	-0,739203	0,822204	0,824112	-0,640000	1,000000	0,838517	0,847521	0,827052
IL-6	24,2167	2,6964	0,118127	0,765813	-0,820714	-0,751690	0,797683	0,796642	-0,643689	0,838517	1,000000	0,826183	0,821310
IL-17	5,5100	0,9897	0,134059	0,781451	-0,833694	-0,787424	0,853306	0,861876	-0,639290	0,847521	0,826183	1,000000	0,913007
IL-23	28,7017	6,5145	0,146778	0,857509	-0,854343	-0,825234	0,893454	0,905914	-0,633715	0,827052	0,821310	0,913007	1,000000

Рисунок 5.2 – Кореляційна матриця тиреоїдного статусу та рівнів прозапальних інтерлейкінів у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Аналізуючи кореляційну матрицю пацієнок з аутоімунним тиреоїдитом, чітко прослідковується взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем. Гормони щитоподібної залози беруть участь у менструальному циклі, оцити експресують рецептори клітинної поверхні для тиреоїдних гормонів, які впливають на дії фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону через біосинтез стероїдів. Таким чином, дисфункція щитоподібної залози порушує регулярність менструального циклу та овуляції. Крім того, антитіла до щитовидної залози пов'язані з безпліддям і викиднем на ранніх термінах вагітності [227].

Своєчасна діагностика ранніх гормональних порушень, які чинять вплив на репродуктивну систему жінки, викликають безпліддя та невиношування вагітності, дасть змогу провести їх корекцію та покращить результати прегравідарної підготовки [228].

Для оцінки впливу етіологічних факторів, які мають вплив на захворювання щитоподібної залози, нами було проаналізовано результати анкетувань жінок (Додаток В), які включали: дані професійного статусу, наявність шкідливих звичок, таких як тютюнопаління та вживання алкоголю, шкідливі умови праці, часті респіраторні захворювання в анамнезі, генетична схильність, споживання препаратів йоду, алергічні реакції в анамнезі, тривожний та депресивний синдром, ІМТ та ОТ. На основі найбільш поширених факторів було побудовану кореляційну матрицю. Для побудови кореляційної матриці та отримання більш достовірних результатів, враховували жінок із збереженою функцією щитоподібної залози.

На основі кореляційної матриці, представленої на рисунку 5.3, виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ТТГ та частими респіраторними захворюваннями в анамнезі ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), рівнем ТТГ та спадковою схильністю до захворювань щитоподібної залози у родичів ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), рівнем ТТГ та наявністю аутоімунних захворювань у родичів ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), рівнем ТТГ та тривожним синдромом ( $r=0,60$ ,  $p<0,05$ ), ТТГ та депресивним синдромом ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ).

Correlations (1 in ГТВЕП, Ver. 4)										
Marked correlations are significant at $p < .05000$										
N=48 (Casewise deletion of missing data)										
Variable	Часті респіраторні захворювання в анамнезі	Спадкова схильність захворювання щитоподібної залози у родичів	Наявність аутоімунних захворювань у родичів	Неконтрольовані прийом препаратів йоду	Алергія	Незбалансоване харчування	Тривожний синдром	Депресивний синдром	ІМТ	ОТ
ВК	0.404481	0.043380	0.009468	-0.134240	-0.103747	0.236803	0.054719	0.272389	0.117174	0.071035
Підсолені предмети	-0.032159	0.133842	0.143255	0.110438	0.221364	-0.393829	0.014465	-0.007738	-0.086514	0.036385
Гестоз/куріння	0.471208	0.383184	0.329474	-0.025133	-0.093433	0.207812	0.264563	0.441429	0.205885	0.279829
Вживання алкоголю	0.066649	-0.193105	0.311707	-0.203110	-0.086855	0.065462	0.084154	-0.191198	-0.133574	-0.160442
Шкідливі умови праці	0.386355	0.445488	0.333890	0.034874	-0.060193	0.222875	0.293319	0.238393	0.205129	0.169014
Часті респіраторні захворювання в анамнезі	1.000000	0.343244	0.309963	0.028694	-0.145279	0.014618	0.522632	0.244179	0.308969	0.310235
Спадкова схильність захворювання щитоподібної залози у родичів	0.343244	1.000000	0.317947	0.027323	-0.130599	-0.071740	0.454751	0.190405	0.088521	0.099482
Наявність будь-яких аутоімунних захворювань у родичів	0.309963	0.317947	1.000000	0.174378	0.030917	-0.020465	0.382927	0.268621	0.459813	0.448816
Неконтрольовані прийом препаратів йоду	0.028694	0.027323	0.174378	1.000000	0.048280	-0.231563	0.093297	-0.000894	0.188524	0.193339
Алергія	-0.145279	-0.130599	0.030917	0.048280	1.000000	-0.073788	-0.280656	-0.141886	-0.141593	-0.070520
Незбалансоване харчування	0.014618	-0.071740	-0.020465	-0.231563	-0.073788	1.000000	-0.010332	0.035960	0.095616	0.025261
Тривожний синдром	0.522632	0.454751	0.382927	0.093297	-0.280656	-0.010332	1.000000	0.242044	0.277371	0.322734
Депресивний синдром	0.244179	0.190405	0.268621	-0.003594	-0.141886	0.035960	0.242044	1.000000	0.354318	0.420195
ІМТ	0.308969	0.088521	0.459813	0.188524	-0.141593	0.095616	0.277371	0.354318	1.000000	0.910932
ОТ	0.310235	0.099402	0.448816	0.193339	-0.076520	0.025261	0.322734	0.420195	0.910932	1.000000
ТТГ	0.678536	0.575688	0.521465	-0.009736	-0.096351	0.075016	0.603621	0.628533	0.428418	0.463953
25(ОН)D	-0.688106	-0.680382	-0.511149	0.020770	0.051969	-0.115661	-0.578126	-0.590660	-0.414567	-0.430865
ІРАТ	0.674374	0.590649	0.566877	0.136357	-0.115693	0.100265	0.688898	0.644139	0.431793	0.471714
ІРАТ_СТ	0.612459	0.488881	0.456887	0.115689	-0.109630	0.169876	0.682918	0.592160	0.402929	0.433485

Рисунок 5.3 – Кореляційна матриця факторів ризику, які сприяють виникненню тиреоїдної патології у жінок репродуктивного віку

## 5.2 Регресійний аналіз виникнення гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті

Щоб побудувати математичну модель прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом, ми відібрали ймовірні чинники (різноманітні кількісні та якісні фактори), які на нашу думку впливають на прогресування аутоімунного тиреоїдиту. До кількісних факторів ми віднесли вік, антропометричні показники ІМТ та ОТ, важливі клініко-лабораторні показники: ТТГ, ТЗв, Т4в, АТПО, АТТГ, 25(ОН)D, АМГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, естрадіол, прогестерон, пролактин, ФСГ, ЛГ, а також наявність тривожного або депресивного синдрому згідно анкетування пацієнтів, вираженого в балах. Якісні фактори, такі як працездатність, тютюнопаління, шкідливі умови праці, часті респіраторні захворювання в анамнезі, спадкова схильність виражали у числових балах. Використовуючи багатofакторний регресійний аналіз, виділили 11 достовірних факторів для прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті.

На основі отриманих результатів, які наведені на рисунку 5.4, будемо математичну модель для визначення коефіцієнта ризику гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті (КРГПАТ):

$$\begin{aligned} \text{КРГПАТ} = & \text{ВІК} * 0,1126 + \text{ТТГ} * 0,7729 + \text{АТПО} * 0,0181 + \text{АТТГ} * 0,01 + \\ & + 25(\text{ОН})\text{D} * 0,6009 - \text{АМГ} * 10,9780 + \text{ЛПНЩ} * 9,1992 - \text{ЛПВЩ} * 2,5666 + \\ & + \text{Тютюн} * 1,1672 + \text{Трив\_синд} * 0,1526 + \text{Деп\_синд} * 0,3377 + 18,0570 \end{aligned}$$

Для оцінювання якості регресійної моделі необхідно було проаналізувати залишкові відхилення, зокрема отримати їх гістограму (рис. 5.5). Дана гістограма відображає симетричний розподіл відхилень, що наближаються до кривої нормального розподілу залишків. Отже, статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

Regression Summary for Dependent Variable: ПРГПАТ (Лист1 in 1)						
R= ,99659995 R <sup>2</sup> = ,99321147 Adjusted R <sup>2</sup> = ,99265420						
F(11, 134)=1782,3 p<0,0000 Std.Error of estimate: 2,0742						
N=146	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(134)	p-value
<b>Intercept</b>			18,0570	5,423609	3,32933	0,001125
ВІК	0,030313	0,007961	0,1126	0,029562	3,80757	0,000213
ТТГ	0,188327	0,037484	0,7729	0,153835	5,02426	0,000002
АТПО	0,206482	0,041692	0,0181	0,003656	4,95254	0,000002
АТГ	0,116597	0,037565	0,0100	0,003234	3,10384	0,002331
25(ОН)D	0,146759	0,031336	0,6009	0,128303	4,68342	0,000007
АМГ	-0,373385	0,046546	-10,9780	1,368505	-8,02189	0,000000
ЛПНЩ	0,207308	0,032848	9,1992	1,457630	6,31104	0,000000
ЛПВЩ	-0,029262	0,009593	-2,5666	0,841393	-3,05044	0,002755
Тютюнокуріння	0,042600	0,010064	1,1672	0,275737	4,23296	0,000043
Тривожний синдром	0,021005	0,008298	0,1526	0,060299	2,53142	0,012515
Депресивний синдром	0,034399	0,008552	0,3377	0,083964	4,02245	0,000096

Рисунок 5.4 – Результат отримання значущих факторів для прогнозування ризику гормональних порушень при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0

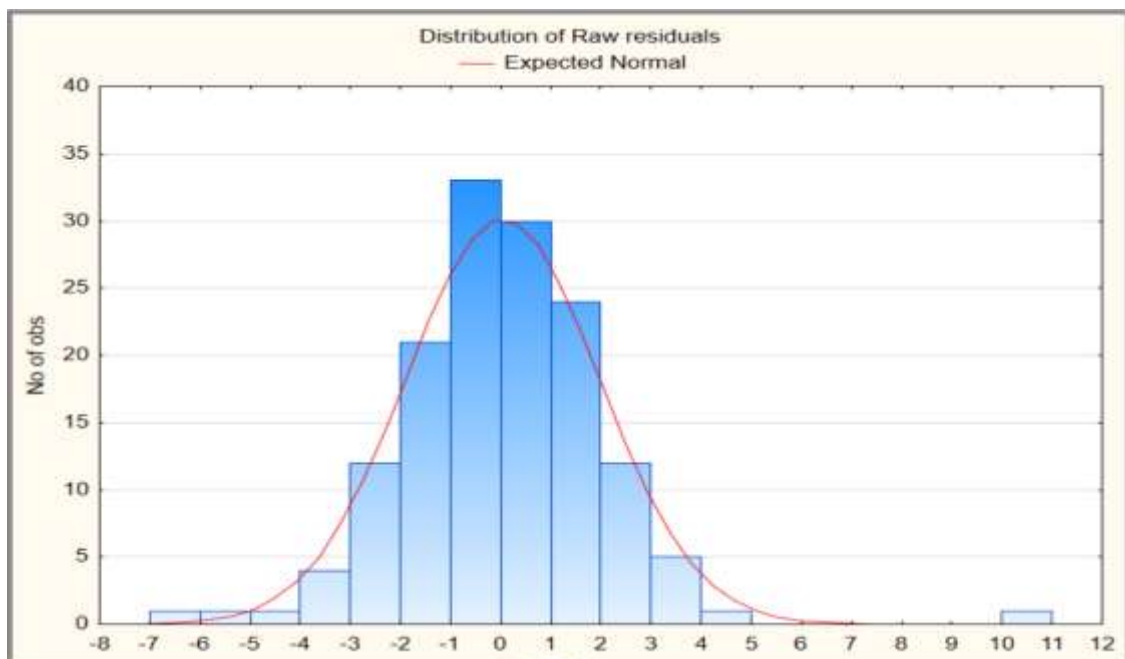


Рисунок 5.5 – Гістограма залишкових відхилень багатофакторної регресійної моделі прогнозування ризику гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті.

З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу було побудовано нормально-ймовірнісний графік (рис. 5.6). Провівши аналіз його даних, зауважуємо, що систематичні

відхилення від нормально-ймовірнісної прямої відсутні. На основі цього можемо стверджувати, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

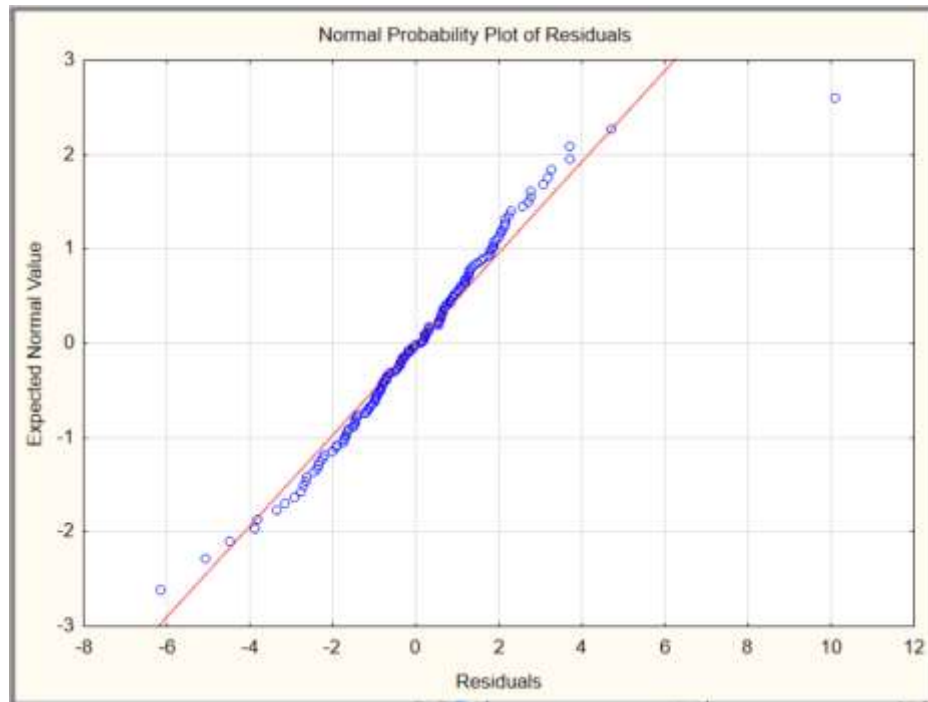


Рисунок 5.6 – Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багаторфакторної регресійної моделі прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень будемо діаграму розсіювання (рис. 5.7).

При аналізі отриманих даних відзначаємо відсутність залежності від прогнозованих величин ризику гормональних порушень, оскільки залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично. Гістограма та нормально-ймовірнісний графік підтверджують відповідність нормальному закону розподілу залишкових відхилень. Отже, отримана модель прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу, є якісною та адекватною.

Наступним кроком була оцінка приємливості моделі в цілому, для чого провели аналіз ANOVA (рис. 5.8).

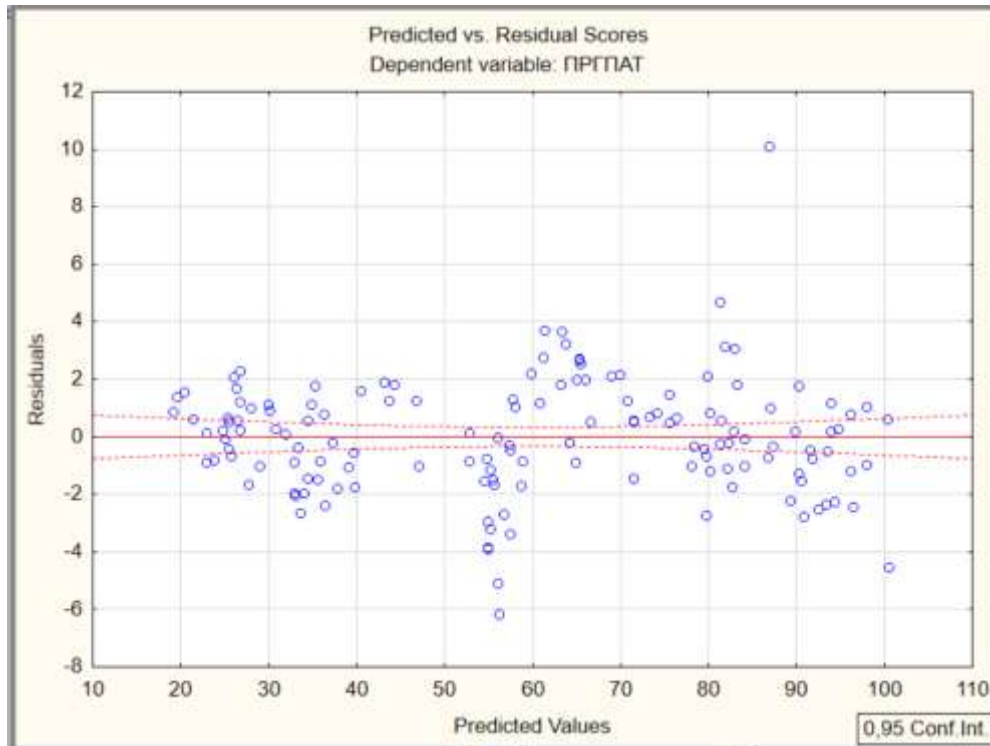


Рисунок 5.7 – Діаграма розсіювання залишкових відхилень багаторфакторної регресійної моделі прогнозування гормональних порушень при АІТ

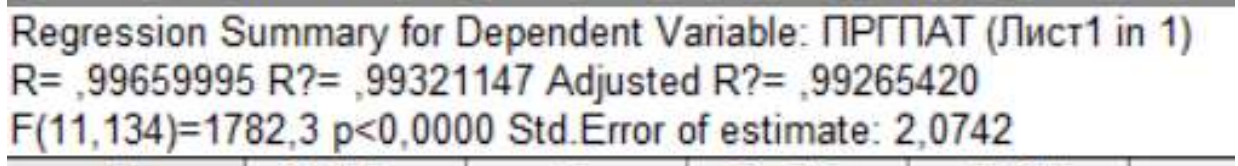
Analysis of Variance; DV: ПРГПАТ (Лист1 in 1)					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	84350,60	11	7668,236	1782,288	0,00
Residual	576,53	134	4,302		
Total	84927,13				

Рисунок 5.8 – Аналіз коефіцієнта детермінації багаторфакторної регресійної моделі прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про високий рівень приємливості моделі прогнозування ризику гормональних порушень, які впливають на репродуктивний прогноз в цілому за допомогою аналізу ANOVA, оскільки рівень значущості  $p < 0,001$ , а сама модель буде працювати краще, чим простий прогноз, використовуючи середні значення.



Проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка ( $R^2$ ) для додаткового оцінювання якості математичної моделі ПРТ. Він показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. Показник є універсальною мірою зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим більш якісна багатфакторна регресійна модель. У запропонованій математичній моделі ПРТ коефіцієнт детермінації становить  $R^2=0,993$  (в програмі Statistica 10.0  $R^2=,99321147$  (рис. 5.9)). Отже, в нашому випадку 99,3% факторів враховано в моделі прогнозування ризику гормональних порушень. Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.



Regression Summary for Dependent Variable: ПРГПАТ (Лист1 in 1)  
 R= .99659995 R<sup>2</sup>= .99321147 Adjusted R<sup>2</sup>= .99265420  
 F(11, 134)=1782,3 p<0,0000 Std. Error of estimate: 2,0742

Рисунок 5.9 – Коефіцієнт детермінації Нейджелкерка

### 5.3 Верифікації регресійної моделі прогнозованого ризику гормональних порушень у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом

Наступним етапом нашого дослідження було визначення діагностичної цінності запропонованої моделі. На основі отриманих нами результатів, були розраховані чутливість (Se), специфічність (Sp), прогностичну цінність позитивного результату (ПЦПР), прогностичну цінність негативного результату (ПЦНР), відношення правдоподібності позитивного результату (LR+), відношення правдоподібності негативного результату (LR-) та точності прогнозування % запропонованої математичної моделі.

Розглянемо розрахунок операційних характеристик (Se, Sp, ПЦПР, ПЦНР, LR+, LR- та точність прогнозування) запропонованої математичної моделі для пацієнтів із збереженою функцією щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Розрахунок операційних характеристик запропонованої математичної моделі для пацієнтів із еутиреозом та аутоімунним тиреоїдитом

Ступінь ПРГПАТ (Vb)	Кількість пацієнтів для верифікації моделі прогнозованого ПРГПАТ(Vb) при класифікації ПРГПАТ(Vb) I, відносно ПРГПАТ(Vb) II, ПРГПАТ(Vb) III				
	Істинно позитивні РЗУЛ(Vb)II, РЗУЛ(Vb) III(a)	Сума ПРГПАТ(Vb)II, ПРГПАТ(Vb) III	Хибно позитивні РЗУЛ(V) I (b)	Сума ПРГПАТ( b) I	Всього (a+b)
ПРГПАТ (Vb) II	29	55	1	1	56
ПРГПАТ (Vb) III	26		0		
ПРГПАТ (Vb) I	Хибно негативні (c)	2	Істинно негативні (d)	23	Всього (c+d)
					25
Всього	a+c		b+d		a+b+c+d
	57		24		81

Враховуючи числові значення з таблиці 5.1 отримали:

1. Чутливість виявлення ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III :

$$Se = ( a / (a+ c)) * 100\%$$

$$Se = ( 55 / (55+ 2)) * 100\% = (55/57) * 100\% = 96,49\%.$$

2. Специфічність виявлення ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III:

$$Sp = ( d / (b+ d)) * 100\%$$

$$Sp_{1234} = ( 23 / (1+ 23)) * 100\% = (23/24) * 100\% = 95,83\%.$$

3. Прогностична цінність позитивного результату класифікації пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III:

$$\text{ПЦПР}_{123} = (a_{123} / (a_{123} + b_{123})) * 100\%$$

$$\text{ПЦПР}_{123} = (55 / (55 + 1)) * 100\% = (55/56) * 100\% = 98,21\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III становить 98,21 %.

4. Прогностична цінність негативного результату класифікації пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та РНПРА(Vb) III :

$$\text{ПЦНР}_{123} = (d_{123} / (c_{123} + d_{123})) * 100\%$$

$$\text{ПЦНР}_{123} = (23 / (2 + 23)) * 100\% = (23/25) * 100\% = 92,00\%.$$

Ймовірність виявлення пацієнтів із прогнозованим ризиком ПРГПАТ (Vb) I при негативному результаті класифікації, відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III становить 92,00%.

5. Відношення правдоподібності позитивного результату виявлення пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III:

$$\text{LR}^+_{123} = (Se_{123} / (100 - Sp_{123}))$$

$$\text{LR}^+_{123} = (96,49 / (100 - 95,83)) = 96,49 / 4,17 = 23,15.$$

Отже, ймовірність отримання позитивного результату прогнозованого ПРГПАТ (Vb) у пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III у 23,14 рази більша, порівняно із ймовірністю позитивного результату у хворих із ПРГПАТ (Vb) I.

6. Відношення правдоподібності негативного результату виявлення пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) I відносно ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III:

$$\text{LR}^-_{123} = ((100 - Se_{123}) / Sp_{123})$$

$$\text{LR}^-_{123} = ((100 - 96,49) / 95,83) = 0,036.$$

Отже, ймовірність отримання негативного результату прогнозованого ПРГПАТ (Vb) у хворих із ПРГПАТ (Vb) I у 27 разів більша (1/0,036), порівняно із ймовірністю позитивного результату у пацієнтів із ПРГПАТ (Vb) II та ПРГПАТ (Vb) III.

7. Точність прогнозованого ПРГПАТ (Vb) I:

$$\text{Точність ПРГПАТ (Vb)}_{123} = ((a_{123} + d_{123}) / (a_{123} + b_{123} + c_{123} + d_{123})) * 100\%$$

$$\text{Точність ПРГПАТ (Vb)}_{123} = ((55 + 23) / (55 + 2 + 1 + 23)) * 100\% = (78 / 81) * 100\% = 96,29\%$$

Отже, частка правильних результатів прогнозування ПРГПАТ (Vb) I становить 96,29 %.

Аналогічно були проведені розрахунки операційних характеристик для II та III групи пацієнтів із аутоімунним тиреоїдитом. У таблиці 5.2 наведено узагальнені операційні характеристики ПРГПАТ (Vb).

Таблиця 5.2 – Узагальнені операційні характеристики ПРГПАТ (Vb).

№ п/п	Позначення операційних характеристик ПРГПАТ (Vb)	Ступені ПРГПАТ (Vb)			Усереднені значення операційних характеристик ПРГПАТ (Vb)
		I	II	III	
1.	Se, %	96,49	94,00	96,36	95,61
2.	Sp, %	95,83	87,09	92,30	91,74
3.	ПЦПР, %	98,21	92,15	96,36	95,57
4.	ПЦНР, %	92,00	90,00	92,30	91,43
5.	LR+	23,15	7,28	12,52	14,31
6.	LR-	0,036	0,068	0,039	0,047
7.	Точність прогнозування, %	96,29	91,35	95,06	94,23

Примітка. Se – чутливість виявлення ПРІК; Sp – специфічність виявлення ПРІК; ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату; ПЦНР – прогностична цінність негативного результату; LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату; LR- – відношення правдоподібності негативного результату.

Згідно з даними таблиці 5.2 проведеного прогнозування, достовірність, що у пацієнтів розвинеться ГПАТ (Vb) I ступеня – 96,29 %. достовірність виникнення ГПАТ (Vb) II ступеня при попередньо спрогнозованому ризику – 91,35 % і 95,06 % – ГПАТ(Vb) III ступеня.

Нами проведено ROC-аналіз з метою визначення прогностичної цінності моделі ПРГПАТ(Vb), після чого отримали ROC-криві для I, II та III

ступенів тяжкості ГПАТ(Vb). Щоб оцінити якість запропонованої моделі, визначено відповідні площі під кривими (AUC) (рис. 5.10–5.13).

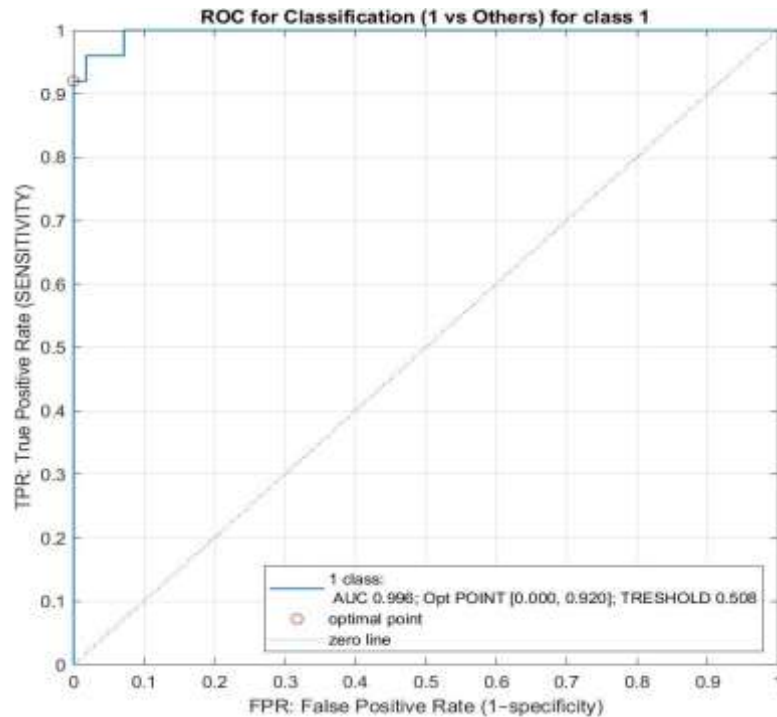


Рисунок 5.10 – ROC-крива для прогнозування виникнення ПРГПАТ(Vb) I стадії

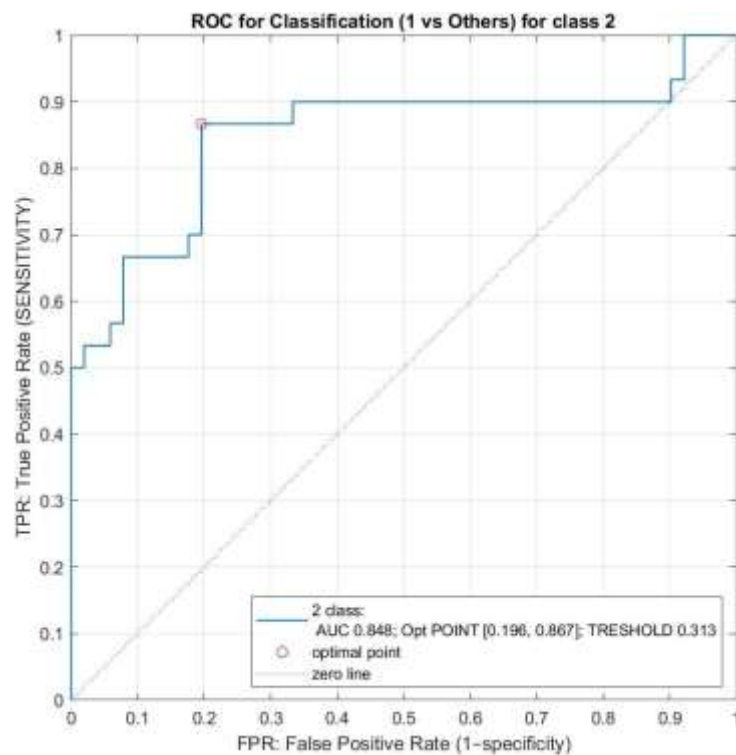


Рисунок 5.11 – ROC-крива для прогнозування виникнення ПРГПАТ(Vb) II стадії

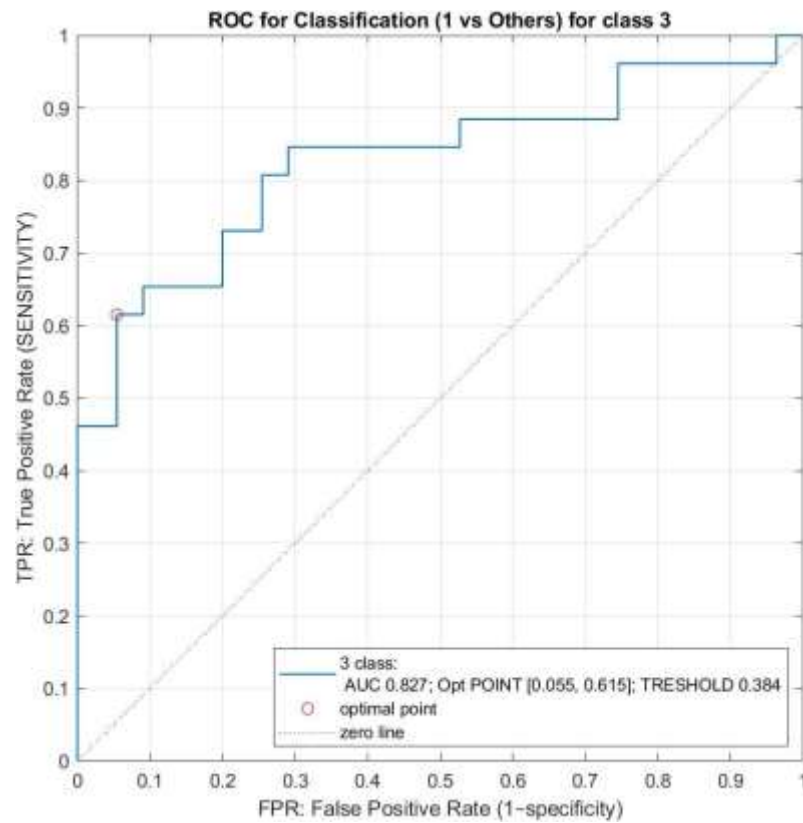


Рисунок 5.12 – ROC-крива для прогнозування виникнення ПРГПАТ(Вв)  
III стадії

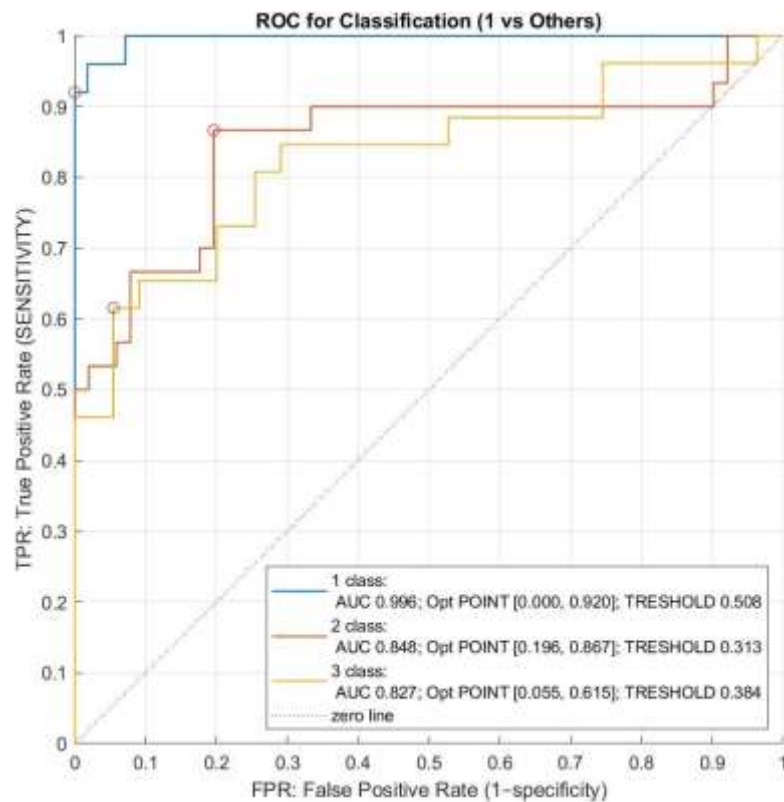


Рисунок 5.13 – ROC-криві для прогнозування виникнення ПРГПАТ(Вв) I, II  
та III ступенів тяжкості

Аналізуючи рисунок 5.13, площа під кривою  $AUC1=0,996$  (якість класифікації I ст. ПРГПАТ(Vb));  $AUC2=0,848$  (якість класифікації II ст. ПРГПАТ(Vb));  $AUC3=0,827$  (якість класифікації III ст. ПРГПАТ(Vb)). Отже, відповідно до ROC-аналізу, згідно з класифікацією прогнозування II та III ступенів тяжкості ПРГПАТ(Vb) є високим, для I ступеня – відмінним.

Використання запропонованої нами моделі, що враховує фактори ризику прогресування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті, що призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу, доводить необхідність оптимізації лікування пацієнок репродуктивного віку для того, щоб мінімізувати негативний вплив на репродуктивну систему та завчасно передбачати потенційні ускладнення у даній групі пацієнтів.

#### Висновки до розділу 5

1. Відповідно до кореляційної матриці, виявлено прямий, сильний кореляційний зв'язок між АТПО та ТТГ ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та ТТГ ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ); зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем ТТГ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), АТПО ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між 25(OH)D та естрадіолом ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), зворотний кореляційний зв'язок між 25(OH)D та пролактином ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ). Зворотний сильний кореляційний зв'язок був між рівнем АМГ та віком пацієнок ( $r=-0,85$ ;  $p<0,05$ ). Виявлено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем АМГ та рівнем АТПО ( $r=-0,40$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=-0,40$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем АМГ та рівнем 25(OH)D ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між: рівнем TNF- $\alpha$  та рівнем АТПО ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ), рівнем IL-6 та рівнем АТПО ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ), рівнем IL-17 та рівнем АТПО ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ), рівнем IL-23 та рівнем АТПО ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ТТГ та частими респіраторними захворюваннями в анамнезі ( $r=0,67$ ,  $p<0,05$ ), спадковою схильністю до захворювань щитоподібної залози у родичів ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ), наявністю аутоімунних захворювань у родичів ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ), тривожним синдромом ( $r=0,60$ ,  $p<0,05$ ), депресивним синдромом ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ).

2. Побудовано математичну модель для визначення коефіцієнта ризику гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті (КРГПАТ):

$$\begin{aligned} \text{КРГПАТ} = & \text{ВІК} * 0,1126 + \text{ТТГ} * 0,7729 + \text{АТПО} * 0,0181 + \text{АТТГ} * 0,01 + \\ & 25(\text{ОН})\text{D} * 0,6009 - \text{АМГ} * 10,9780 + \text{ЛПНЩ} * 9,1992 - \text{ЛПВЩ} * 2,5666 + \\ & \text{Тютюн} * 1,1672 + \text{Трив\_синд} * 0,1526 + \text{Деп\_синд} * 0,3377 + 18,0570. \end{aligned}$$

Отримано гістограму залишкових відхилень, побудовано нормально-ймовірнісний графік та діаграму розсіювання.

3. Проведено ROC-аналіз з метою визначення прогностичної цінності моделі. Відповідно до ROC-аналізу, згідно з класифікацією прогнозування II та III ступенів тяжкості ПРГПАТ(Vb) є високим, для I ступеня – відмінним.

Результати дослідження, які наведені у даному розділі, висвітлені у наукових працях автора [228-233].



## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Автоімунні тиреопатії є одними з найбільш поширених ендокринних захворювань. Щитоподібна залоза особливо сприйнятлива до автоімунних процесів внаслідок уразливості до дії екзо- та ендогенних чинників на тлі генетичної схильності [13, 185, 234].

З початку XXI ст. АІТ діагностується набагато частіше, ніж раніше. Поширеність АІТ в Україні за останні 10 років зросла на 68 %, а в перерахунку на 100 тис. населення – на 82 %. Схожа тенденція збережеться й у наступні роки, оскільки за останнє десятиліття відзначають неухильне збільшення поширеності аутоімунних уражень щитоподібної залози [23].

Явне наростання поширеності АІТ останнім часом може бути наслідком покращення методів його діагностики та більшої настороженості лікарів [234]. У світлі сучасної екологічної ситуації, що сприяє збільшенню частоти автоімунних захворювань, аутоімунні тиреопатії набувають все більшого значення. Жінки становлять ~78% тих, хто страждає на аутоімунні процеси, несучи на собі непропорційний тягар високої захворюваності, пов'язаної з цими хронічними захворюваннями [236, 237]. Жіноча стать є фактором ризику поліаутоімунітету [238]. «Гендерний розрив» в аутоімунітеті добре відомий уже більше 20 років [239, 240].

Аутоімунні захворювання, як правило, зумовлюють зниження функції щитоподібної залози. Поширеність гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку (20–40 років) коливається від 2 % до 4 % [29, 233]. У цій віковій групі аутоімунне захворювання щитоподібної залози (АІТ) є найпоширенішою причиною гіпотиреозу. Гіпотиреоз пов'язаний із широким спектром репродуктивних розладів, починаючи від аномалії статевого розвитку, через порушення менструального циклу та закінчуючи безпліддям [240].

Наукові джерела свідчать, що субклінічний гіпотиреоз, який визначається як підвищений рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові при нормальному рівні тироксину, має такі ж ризики безпліддя та викидня на ранніх термінах вагітності, як і явний гіпотиреоз [241]. Поширеність субклінічного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку становить 4–8 %.

На додаток до безпліддя та викиднів, сучасні наукові дослідження підтверджують, що 20 % пацієток із синдромом передчасного виснаження яєчників, визначеним як недостатність статевих залоз у віці до 40 років на основі клінічних і лабораторних даних, як правило, страждають від аутоімунних розладів щитоподібної залози [238]. Зв'язок між синдромом передчасного виснаження яєчників та аутоімунітетом щитоподібної залози не є остаточним. Проте, дефіцит гормонів щитоподібної залози, підвищений рівень ТТГ і аутоімунні механізми, викликані тиреоїдними аутоантитілами, можуть бути причетними до СПВЯ, це створює проблему для жінок, які планують вагітність.

Таким чином, на даний час АІТ відноситься до однієї з найважливіших і найактуальніших проблем сучасної ендокринології.

Метою нашого дослідження було оптимізувати лікування жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, які планують вагітність, усунути прояви раннього клімактеричного синдрому, який має здатність виникати передчасно на тлі гіпотиреозу, удосконалити діагностику та прогнозування гормональних порушень, які виникають на тлі аутоімунного процесу.

Відповідно до поставленої мети, нами було обстежено 147 жінок з аутоімунним тиреоїдитом, середній вік пацієток ( $31,23 \pm 0,54$ ) роки. Оскільки обстежені пацієнтки були репродуктивного віку і мета полягала у покращенні репродуктивного прогнозу, то розподіл пацієток на групи базувався на матеріалах рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації

щодо діагностики й лікування захворювань щитоподібної залози під час вагітності й у післяпологовому періоді 2017 року [98]. За рівнем тиреотропного гормону, на початковому етапі дослідження, усі 147 пацієнтів було розподілено на 3 групи. До I групи увійшло 48 пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, референтні межі ТТГ 0,4-2,5 мМО/л; до II групи пацієнтів увійшли 49 жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, референтні межі ТТГ – 2,5-10,0 мМО/л; до III групи пацієнтів увійшло 50 жінок із маніфестним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту, рівень ТТГ становив >10,0 мМО/л.

Детальне вивчення даних анамнезу дозволило виявити суттєві фактори (соціальні, екологічні, генетичні, медико-біологічні), які здійснювали вплив на виникнення та в подальшому на прогресування гормональних порушень на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Виявлено, що у жінок з еутиреозом та СКГ, більша частка була з вищою та середньою спеціальною освітою, тоді ж як у пацієток з гіпотиреозом найбільша кількість обстежених була з середньою спеціальною освітою та середньою освітою, що підтвердило більшу обізнаність та зацікавленість про здоров'я освічених верств населення.

Аналіз самозвітних анкет пацієток, які включали наявність або відсутність етіологічних факторів захворювання, виявив, що значну кількість обстежуваних – 31,29 % становили курці, вживання алкоголю відмічалось у 6,12 % пацієток. Працюючі жінки становили 55,10 % від усіх обстежених, несприятливі фактори виробничого середовища були виявлені у 29,93 % пацієнтів. Значна частка жінок відмічала часті респіраторні захворювання в анамнезі – 34,69 %. Про спадкову схильність до захворювань щитоподібної залози стверджували 31,29 % жінок, наявність будь-яких аутоімунних захворювань у родичів була виявлена у 29,93 % обстежуваних. Враховували також неконтрольований прийом препаратів йоду та наявність алергій в анамнезі, проте, нами не було виявлено достовірного впливу даних

чинників на аутоімунний процес. Результати наших досліджень корелюють із даними наукових джерел [242-244].

Оцінюючи соматичну захворюваність виявлено, що найбільша частка випадала на надлишкову вагу або ожиріння – 31,29 %, фіброзно-кістозну мастопатію – 29,25 %, хронічний тонзиліт – 19,04 %, захворювання ШКТ – 6,80 %, та анемію – 4,76 %. Достовірна різниця у індексі соматичної патології була характерна для надлишкової ваги або ожиріння та для фіброзно-кістозної мастопатії. Дана патологія у 2,0 рази частіше зустрічалась у пацієток з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту.

Оцінюючи менструальну функцію, було виявлено, що менструальний цикл був регулярним у 71,0 % обстежених жінок з АІТ та еутиреозом, 60,4 % жінок пацієток з АІТ та СКГ, а у жінок з АІТ та гіпотиреозом, регулярний менструальний цикл було виявлено у 51,2 % обстежуваних. Найчастішими проявами порушення менструального циклу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом були альгоменорея та дисменорея, при чому альгоменорея зустрічалась у 2,8 рази частіше у пацієнтів з СКГ порівняно з жінками з еутиреозом та у 4,0 рази частіше у пацієнтів з гіпотиреозом порівняно з жінками з еутиреозом. Дисменорея зустрічалась у 1,8 раз частіше у пацієнтів з СКГ порівняно з жінками з еутиреозом, а також у 2,4 рази частіше у пацієнтів з гіпотиреозом у порівнянні з пацієнтками з еутиреозом.

Вплив аутоімунного тиреоїдиту на репродуктивну функцію жінок є очевидним, що підтверджується багатьма дослідженнями на різних етапах репродуктивного періоду. Дані, отримані нами в процесі роботи, корелюють із науковими джерелами [245, 246].

Нещодавнє наукове дослідження, в якому вивчали перебіг пубертатного періоду, становлення та характер порушень менструального циклу (МЦ), гормональний гомеостаз і наявність антитіл до ЩЗ та яєчників у дівчат-підлітків, хворих на АІТ виявило, що АІТ негативно впливає на

перебіг пубертатного періоду та становлення менструальної функції шляхом формування порушень МЦ, починаючи з менархе [14, 247].

Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених нами жінок виявив, що у 43 % обстежуваних він був обтяжений. Виявлено, що невиношування вагітності зустрічалось відносно часто, при чому у пацієнок з гіпотиреозом невиношування вагітності зустрічалось у 10,0 раз частіше ніж у жінок з еутиреозом ( $p < 0,001$ ), та у 2,2 раза частіше ніж у пацієнтів з СКГ ( $p < 0,01$ ). Також була виявлена висока частота непліддя. Первинне непліддя було діагностоване у 15,64 % від усіх обстежених, а вторинне у 19,04 % від усіх обстежених. При чому у пацієнок з гіпотиреозом первинне непліддя зустрічалось у 2,7 раза частіше ніж у пацієнок з еутиреозом. Вторинне непліддя у жінок з ГТ зустрічалось у 2,1 раза частіше ніж у пацієнок з еутиреозом, та у 1,4 раза частіше ніж у пацієнок з СКГ. Ці дані підтверджують тісний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної системи і стають поштовхом для пошуку нових підходів до ведення таких пацієнтів [248].

Дія гормонів ЩЗ багатогранна, і зниження її функції позначається майже на всіх видах життєдіяльності та сприяє формуванню ожиріння [249].

При аналізі антропометричних показників обстежених нами хворих, виявлено, що лише 66,67 % від усіх обстежених мали нормальний ІМТ, у 2,04 % виявлена недостатня маса тіла, у 17,00 % обстежених діагностована надмірна маса тіла, 8,85 % обстежених мали ожиріння I ступеня, 4,76 % жінок – ожиріння II ступеня, а 0,68 % обстежених – ожиріння III ступеня.

Найбільша частка пацієнтів із надмірною вагою та ожирінням, була виявлена у жінок із гіпотиреозом на тлі АІТ (20 % та 22 % відповідно). Абдомінальний тип відкладання жирової тканини було виявлено у 16,67 % пацієнтів з АІТ та еутиреозом, у 24,49 % пацієнтів з СКГ, та у 34,00 % пацієнтів з гіпотиреозом.

Провівши аналіз клінічних проявів захворювання, виявлено, що найбільше скарг мали пацієнти із гіпотиреозом на тлі АІТ та субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ. Найчастішими клінічними проявами захворювання були емоційна лабільність, знижена працездатність, порушення менструально-оваріального циклу, випадіння волосся, сухість шкіри, набір ваги, сонливість, мерзлякуватість.

Початковий етап нашого дослідження включав детальне лабораторно-інструментальне обстеження жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. Було доведено, що із розвитком аутоімунного процесу у щитоподібній залозі змінюється її функція, що підтверджується підвищеним рівнем ТТГ, та зниженими рівнями Т3в, Т4в. Середній рівень АТПО у пацієнтів із збереженою функцією щитоподібної залози на тлі аутоімунного тиреоїдиту становив  $(294,25 \pm 12,35)$  МО/мл; у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту рівень АТПО перебував у межах  $-(643,18 \pm 16,53)$  МО/мл; у жінок з гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту  $-(1013,61 \pm 22,28)$  МО/мл. Рівень АТТГ у пацієток з еутиреозом перебував у межах  $(275,95 \pm 12,09)$  МО/мл; у пацієток з СКГ становив  $(604,30 \pm 17,29)$  МО/мл; у пацієток з гіпотиреозом  $-(921,76 \pm 11,81)$  МО/мл. Середній рівень ТТГ у пацієнтів з АІТ та еутиреозом перебував у межах  $(1,73 \pm 0,06)$  мМО/л, у пацієнтів із АІТ та СКГ  $-(4,90 \pm 0,22)$  мМО/л, у пацієнтів із АІТ та ГТ  $-(14,35 \pm 0,51)$  мМО/л. Середній рівень Т4в у пацієнтів з АІТ та еутиреозом перебував у межах  $-(16,40 \pm 0,30)$  пмоль/л, у пацієнтів з АІТ та СКГ  $-(13,05 \pm 0,20)$  пмоль/л, у пацієнтів із АІТ та ГТ  $-(9,01 \pm 0,18)$  пмоль/л. Середній рівень Т3в у пацієнтів з АІТ та еутиреозом перебував у межах  $-(3,36 \pm 0,05)$  нмоль/л, у пацієнтів з АІТ та СКГ  $-(3,07 \pm 0,04)$  нмоль/л, у пацієнтів із АІТ та ГТ  $-(1,67 \pm 0,01)$  нмоль/л. Було виявлено прямий, сильний кореляційний зв'язок між АТПО та ТТГ ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та ТТГ ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ).

Відомо, що існує тісний зв'язок між гіпофункцією щитоподібної залози та рівнем ліпідів у крові, а високий рівень тригліцеридів є не лише «результатом», а й «причиною» гіпотиреозу у пацієнтів. За нормальних фізіологічних умов гормони щитоподібної залози можуть сприяти розпаду холестерину в жовчні кислоти, а також пригнічувати біосинтез людського холестерину [250].

Нами було досліджено, що із виникненням гіпофункції щитоподібної залози були виявлені зміни в ліпідному та вуглеводневому обміні. Ці дані корелюють із даними сучасних наукових досліджень [250, 251]. Був виявлений прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ТТГ та ЗХ ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ та ЛПНЩ ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ); ТТГ та ТГ ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ).

Відомо, що Т4в і ТТГ відіграють важливу роль у регуляції індексу маси тіла у жінок з нормальною функцією щитоподібної залози в репродуктивний період. Жінки зі зниженим рівнем Т4 вільного у сироватці крові або підвищеним рівнем ТТГ у сироватці крові мають вищий ризик розвитку ожиріння, що сприяє виникненню інсулінорезистентності та порушень вуглеводневого обміну [252].

Аналізуючи отримані нами дані виявлено, що порушення вуглеводневого обміну частіше виявлялись у пацієток з АІТ та гіпотиреозом, що підтверджує зв'язок порушень вуглеводневого обміну із гіпофункцією щитоподібної залози. Було виявлено, що серед усіх обстежених у 18 (12,24 %) пацієток присутня інсулінорезистентність, найчастіше вона виявлялась у жінок з гіпотиреозом. Був виявлений прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між рівнем ТТГ та індексом НОМА ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ) та між рівнем АТПО та індексом НОМА ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ); при дослідженні взаємозв'язку між рівнем ТТГ та ОТ, було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ( $r=0,36$ ;  $p<0,05$ ). Отже, при аналізі результатів дослідження виявлено, що прогресування аутоімунного процесу

призводить до виникнення та прогресування гіпофункції щитоподібної залози, а також до порушень ліпідного обміну та виникнення інсулінорезистентності.

Важливою частиною дослідження було оцінити стан репродуктивної функції у жінок на тлі аутоімунного ураження щитоподібної залози, оскільки відомо, що аутоімунний тиреоїдит впливає на репродуктивну діяльність, починаючи від становлення менструального циклу, часто є причиною безпліддя, провокує невиношування вагітності, а також може спричиняти ранній клімакс у жінок [13, 14].

Нормальна функція щитоподібної залози важлива для нормальної статевої функції. Гормони щитоподібної залози безпосередньо впливають на яєчники, яєчка та кавернозні тіла через специфічні ядерні рецептори, які регулюють розвиток і метаболізм цих тканин [240, 241]. Крім того, гормони щитоподібної залози регулюють біодоступність статевих гормонів шляхом збільшення концентрації печінкового ядерного фактора 4 $\alpha$ , який, у свою чергу, збільшує транскрипцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG), і, як наслідок, концентрації SHBG [253]. Оскільки SHBG зв'язує тестостерон з більшою спорідненістю, ніж естрадіол, тиреоїдна дисфункція може спричинити дисбаланс у концентраціях біодоступних статевих гормонів і призвести до овуляторної дисфункції. Також існує непрямий вплив на статеві залози через взаємодію між гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібною віссю та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадотропною віссю через пролактин [254].

Для того щоб оцінити вплив дисфункції щитоподібної залози на тлі аутоімунного процесу на рівень жіночих статевих гормонів, гонадотропних гормонів та АМГ були проаналізовані взаємозв'язки між вищезазначеними показниками.

Дані наукових джерел свідчать, що на тлі АІТ відбувається зниження рівня у сироватці крові естрадіолу і прогестерону та підвищення ЛГ,



пролактину і тестостерону, що свідчить про патологічний вплив захворювання на всі ланки регуляції МЦ. Досліджено, що рівень порушення функції ЩЗ негативно впливає на ступінь розладу МЦ: найбільш виражені гормональні порушення виявлені в групі з АІТ та гіпотиреозом [14].

Відомо, що дисфункція щитоподібної залози може спричинити порушення оваріального циклу, а також овуляції, але молекулярний зв'язок між цими двома порушеннями досі в основному нерозкритий. Гіпотиреоз спричиняє зниження швидкості метаболічного кліренсу андростендіону та естрогену у жінок і виявляє збільшення периферичної ароматизації. У жінок з гіпотиреозом також діагностують зниження співвідношення  $5 \alpha/\beta$  метаболітів андрогенів, а також збільшення екскреції 2-оксигенованих естрогенів. При гіпотиреозі активність зв'язування СЗГ у плазмі крові знижена, що призводить до зниження концентрації загального тестостерону та естрадіолу у плазмі, але їх незв'язані фракції збільшуються. Змінений метаболізм цих гонадотропних стероїдів зникає, коли відновлюється еутиреоїдний стан [255].

У ході нашого дослідження виявилось, що у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом із еутиреозом відзначаються овуляторні менструальні цикли з недосконалим оогенезом, це підтверджується статистично достовірним зниженням естрадіолу на фоні незначно підвищених, або нормальних рівнів гонадотропних гормонів. Із прогресуванням гіпофункції щитоподібної залози відбувається прогресуюче підвищення гонадотропних гормонів та зниження естрадіолу, що є передумовою зниження функціонального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону.

Результати проведеного нами дослідження доводять, що аутоімунний тиреоїдит є чинником, який сприяє ранньому розвитку гіпоестрогененії, який в ранньому репродуктивному віці спричиняє проблеми непліддя, а у пізньому репродуктивному віці сприяє розвитку раннього клімактеричного синдрому.

Вплив вітаміну D на тиреоїдину функцію, особливо на тлі аутоімунітету досліджується вже більше 10 років [256]. Нещодавно вчені досліджували сезонність рівня ТТГ у дорослих осіб еутиреозом і виявили сильний зворотний кореляційний зв'язок між цим гормоном і 25(OH)D, причому рівні ТТГ були найвищими восени-взимку, а рівні 25(OH)D були найвищими навесні-влітку [257]. Зв'язок між сезонністю та ризиком АІТ також був оцінений, результати були суперечливі. Дослідження, засновані на датських реєстрах описують, що вищий ризик аутоімунного тиреоїдиту в суб'єктів, які народились влітку [258], і відсутність зв'язку між місяцем народження та хворобою Грейвса [259]. Вищу частоту народження навесні спостерігали у грецьких дітей з АІТ [260]. Місяць народження може бути пов'язаний з рівнями вітаміну D (більша частота дефіциту у народжених в кінці зими та на початку весни), але також не виключають вплив вірусів та інших факторів, які відрізняються в різних регіонах.

Незважаючи на те, що в результатах досліджень, проведених на даний момент, існує деяка суперечливість, більшість даних узгоджується з наявністю зв'язку між вітаміном D і АІТ. Доведено, що коли рівні вітаміну  $D < 20$  нг/мл ( $\sim 50$  нмоль/л), АІТ і високі титри анти-ТПО є більш частими [168].

За результатами нашого дослідження, провівши аналіз показника 25(OH)D, було виявлено що середній рівень його у обстежуваних пацієнток перебував у межах  $(16,49 \pm 0,49)$  нг/мл, при цьому була виявлена достовірна різниця у всіх обстежуваних групах. Досліджено, що середній рівень 25(OH)D у пацієнток з еутиреозом становив  $(21,18 \pm 0,55)$  нг/мл. Найчастіше у даній групі пацієнтів зустрічалась недостатність вітаміну D (у 54,16 % пацієнтів). У пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом середній рівень 25(OH)D перебував у межах  $(15,63 \pm 0,64)$  нг/мл. У даній групі пацієнтів найчастіше переважав дефіцит вітаміну D (у 61,22 % пацієнтів). У пацієнтів з гіпотиреозом середній рівень 25(OH)D становив  $(12,81 \pm 0,84)$  нг/мл. У даній

групі пацієнтів найчастіше мав місце дефіцит (50,00 %) та важкий дефіцит (34,00 %) вітаміну D.

Відомо, що ожиріння є також одним із чинників, який сприяє розвитку дефіциту вітаміну D. Був проаналізований рівень 25(OH)D залежно від ІМТ пацієнтів. Виявлено, що у пацієток з надмірною вагою середній рівень 25(OH)D становив  $(15,27 \pm 0,86)$  нг/мл. У пацієток з ожирінням I ст. середній рівень 25(OH)D перебував у межах  $(12,17 \pm 0,89)$  нг/мл. У пацієток з ожирінням II та III ступенів середній рівень 25(OH)D був  $(10,11 \pm 0,84)$  нг/мл.

Ми виявили зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем ТТГ ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ), між рівнем 25(OH)D та АТПО ( $r=-0,63$ ;  $p<0,05$ ), між рівнем 25(OH)D та АТТГ ( $r=-0,61$ ;  $p<0,05$ ), також було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між 25(OH)D та естрадіолом ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), зворотній кореляційний зв'язок між 25(OH)D та пролактином ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем АМГ та рівнем 25(OH)D ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ).

Дані нашого дослідження достовірно підтверджують необхідність визначення рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку, які хворіють на аутоімунні захворювання [261, 262].

Для кращого розуміння патогенезу аутоімунного тиреоїдиту у жінок репродуктивного віку нами був досліджений статус прозапальних цитокінів, які, ймовірно, відіграють роль у аутоімунному процесі. Для виконання даного завдання були дослідженні рівні TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23.

Нами було виявлено, що показники цитокінового статусу достовірно вищі у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом порівняно із здоровими жінками, а також виявлені зміни мали свої особливості залежно від клінічного варіанту аутоімунного захворювання.

Середній рівень TNF- $\alpha$  у пацієток з еутиреозом перебував у межах  $(5,76 \pm 0,77)$  пг/мл, у пацієнтів з СКГ –  $(7,02 \pm 0,51)$  пг/мл, у жінок з

гіпотиреозом –  $(7,62 \pm 0,49)$  пг/мл. Рівень ІЛ-6 у пацієток з еутиреозом перебував у межах  $(21,52 \pm 0,30)$  пг/мл, у групі пацієток з СКГ –  $(23,99 \pm 1,24)$  пг/мл, у жінок з гіпотиреозом –  $(27,02 \pm 0,74)$  пг/мл. Рівень ІЛ-17 у пацієток з еутиреозом перебував у межах  $(4,48 \pm 0,42)$  пг/мл, у пацієнтів з СКГ –  $(5,44 \pm 0,22)$  пг/мл, у жінок з гіпотиреозом –  $(6,53 \pm 0,53)$  пг/мл. Рівень ІЛ-23 у пацієнтів з еутиреозом перебував у межах  $(21,68 \pm 0,71)$  пг/мл, у пацієнтів з СКГ –  $(28,03 \pm 0,51)$  пг/мл, у групі жінок з гіпотиреозом –  $(36,09 \pm 0,50)$  пг/мл.

Нами було виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  та рівнем АТПО ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  та рівнем АТТГ ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  та рівнем ТТГ ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ). Досліджено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та рівнем АТПО ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-6 та рівнем АТТГ ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-6 та рівнем ТТГ ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ). Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-17 та рівнем АТПО ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-17 та рівнем АТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-17 та рівнем ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ). Підтверджено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-23 та рівнем АТПО ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-23 та рівнем АТТГ ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-23 та рівнем ТТГ ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

Отримані нами дані корелюють із даними сучасних наукових досліджень [44, 45, 49, 50].

В ході проведених нами досліджень значної актуальності набула проблема патології афективної сфери, особливо тривожних і депресивних розладів. Стрес і тривога в умовах війни є ще більш провокативними для здоров'я людини, ніж у мирний час. Важливо своєчасно виявляти тривожні розлади у пацієнтів, оскільки вони можуть обтяжувати соматичні захворювання, або бути підґрунтям для їх виникнення.

Для виявлення патології афективної сфери у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом були застосовані анкети Госпітальної шкали тривоги і депресії – HADS, які за кількістю балів давали можливість виявити у пацієнтів

наявність тривожного або депресивного синдрому.

Провівши аналіз анкет, які були заповнені пацієнтами при першому візиті було виявлено, що із 147 обстежених жінок у 44 (29,94 %) із них присутній тривожний синдром, у 15 (10,20 %) виявлено депресивний синдром, а 14 (9,52 %) із них мали коморбідні тривожний розлад та депресію, 74 (50,34 %) осіб мали нормальні результати анкетування. Отримані дані корелюють із науковими дослідженнями [263].

Нами було встановлено, що частота тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з гіпотиреозом була у 1,8 раз вища у порівнянні із пацієнтами з збереженою функцією щитоподібної залози, та у 1,3 раза вища у порівнянні із пацієнтами з субклінічним гіпотиреозом. При детальному аналізі тривожно-депресивного синдрому в усіх обстежуваних групах звертали увагу на частоту виявлення клінічно виражених тривоги та депресії в усіх обстежуваних групах, яка оцінювалась за кількістю набраних балів при анкетуванні (кількість балів при анкетуванні була  $>11$ ). Виявлено, що частота клінічно виражених тривоги та депресії збільшується із прогресуванням гіпофункції щитоподібної залози і найчастіше зустрічається у пацієнтів із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. У пацієнтів із еутиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту найчастіше виявляють субклінічно виражену тривогу та депресію.

Детальне анамнестичне, клініко-лабораторне дослідження, включаючи показники тиреоїдного статусу, даних вуглеводного та ліпідного обмінів, рівня 25 (ОН)D, показників цитокінового статусу, врахування психо-емоційної сфери пацієнтів, дає нову нішу для пошуку більш ефективних та результативних способів корекції виявлених змін, які характерні для аутоімунного тиреоїдиту.

Наступний етап дослідження полягав у виборі оптимального шляху корекції вищезазначених змін, які мали місце у жінок репродуктивного віку при аутоімунному тиреоїдиті.

Для оцінки ефективності запропонованої терапії усіх обстежених нами жінок було поділено на II групи.

До I групи увійшло 74 пацієнтки, серед яких 24 жінки мали АІТ та еутиреоз, 25 жінок мали АІТ та субклінічний гіпотиреоз (серед жінок із субклінічним гіпотиреозом – 12 пацієнток мали референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л, а у 13 обстежених рівень ТТГ був у межах 4,0-10,0 мМО/л), 25 жінок були із АІТ та маніфестним гіпотиреозом. Жінки із рівнем ТТГ >2,5 мМО/л отримували препарати левотироксину, при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу. До основного лікування усі жінки I групи отримували препарат міоінозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при недостатності вітаміну до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше D із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

До II групи увійшло 73 пацієнтки, серед яких 24 пацієнтки із АІТ+еутиреоз, 24 жінки із АІТ та СКГ (серед жінок із субклінічним гіпотиреозом – 12 пацієнток мали референтні значення ТТГ 2,5-4,0 мМО/л, а у 12 обстежених рівень ТТГ був у межах 4,0-10,0 мМО/л), 25 жінок були із АІТ та явним гіпотиреозом. Жінки із рівнем ТТГ >2,5 мМО/л отримували препарати левотироксину, при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу. До основного лікування усі жінки II групи отримували 6000 МО холекальциферолу при встановленому дефіциті та 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(ОН)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу.

Довівши значний вплив аутоімунних тиреопатій на репродуктивну систему жінок молодого віку, важливо, щоб запропонована терапія

чинила позитивний ефект на усі ланки, які страждають на тлі аутоімунного процесу.

Саме тому, до основної терапії препаратами левотироксину, при виявленій гіпофункції щитоподібної залози, ми додали препарати міоінозиту. Відомо, що міоінозитол відіграє визначальну роль у функціонуванні щитоподібної залози та аутоімунних захворюваннях, оскільки він регулює організацію йоду та біосинтез гормонів щитоподібної залози шляхом утворення перекису водню ( $H_2O_2$ ) у тиреоцитах. Застосування міоінозиту у комплексному лікуванні аутоімунного тиреоїдиту сприяє значному зниженню рівнів ТТГ та антитиреоїдних антитіл [264]. Інозитол є природнім сенсibilізатором до інсуліну, метаболіти якого виступають у якості медіаторів дії інсуліну. У зв'язку з цим, препарати інозиту позитивно впливають на інсулінорезистентність, покращують дозрівання ооцитів, відновлюють репродуктивну функцію, та протягом останніх років відіграють позитивну роль у лікуванні непліддя. Інші позитивні ефекти застосування міоінозиту – відновлюють овуляцію, нормалізують менструальний цикл, покращують якість ооцитів [265, 266].

Для оцінки ефективності запропонованої нами терапії, аналіз динаміки клінічних та лабораторних проявів захворювання проводився через 3 та через 6 місяців.

При оцінці динаміки клінічних проявів захворювання виявлено, що у II групі пацієнок, порівнюючи із I групою, які додатково отримували препарати міоінозиту, зменшення прояву клінічних ознак відбувалось менше. Коли у I групі пацієнок після проведеного лікування відмічався регрес симптомів, то у II групі була відмічена позитивна динаміка, проте, залишалось близько 20-25% пацієнтів, у яких зберігались клінічні прояви захворювання. Найбільш частими клінічними проявами, які залишались у пацієнок II групи були емоційна лабільність, зниження працездатності, набір ваги, випадіння волосся, сухість шкіри.

Важливим етапом дослідження було оцінити динаміку змін показників тиреоїдного статусу у обох групах.

При оцінці тиреоїдного статусу пацієнтів I групи, які до основного лікування отримували препарати міоїнозитулу, холекальциферолу та селену, було виявлено достовірне зниження рівня ТТГ, АТПО, АТТГ у всіх підгрупах пацієнтів на фоні проведеного лікування через 3 та через 6 місяців. У I підгрупі пацієнтів із АІТ та еутиреозом вдалось стабілізувати аутоімунний процес шляхом зниження рівня АТПО у 2,6 раза відносно вихідного рівня та АТТГ у 2,5 раза порівняно з вихідним рівнем, а також зниження рівня ТТГ із  $(1,68 \pm 0,07)$  мМО/л до  $(1,23 \pm 0,06)$  мМО/л, рівні Т4в та Т3в достовірно підвищились у порівнянні із вихідними даними. У ІА підгрупі пацієнтів, рівень ТТГ знизився із рівня  $(3,46 \pm 0,16)$  мМО/л до  $(1,37 \pm 0,10)$  мМО/л, рівні АТПО зменшились в 3,4 раза, АТТГ в 3,2 раза. У ІБ підгрупі вдалось досягти зниження ТТГ із  $(6,12 \pm 0,30)$  мМО/л до  $(1,39 \pm 0,12)$  мМО/л, рівні АТПО зменшились у 3,7 раз, АТТГ у 4,0 рази. У ІІ підгрупі рівень ТТГ знизився із  $(14,23 \pm 0,91)$  мМО/л до  $(1,83 \pm 0,11)$  мМО/л, рівень АТПО знизився у 3,5 раза, АТТГ у 4,6 раза.

Щодо пацієнтів II групи, які до основного лікування додатково отримували препарати холекальциферолу та селену, динаміка змін була менш вираженою, порівнюючи із I групою пацієнтів. У порівнянні із I групою, у пацієнтів із АІТ та еутиреозом достовірного зниження рівня ТТГ не відбулось, рівні АТПО знизились в 1,6 раза, АТТГ у 1,5 раза. У ІА підгрупі II групи, рівень ТТГ знизився з  $(3,59 \pm 0,13)$  мМО/л до  $(2,22 \pm 0,29)$  мМО/л, рівні АТПО та АТТГ зменшились у 1,5 раза. У ІБ підгрупі рівень ТТГ знизився  $(6,32 \pm 0,32)$  мМО/л до  $(2,39 \pm 0,32)$  мМО/л, рівні АТПО та АТТГ зменшились у 2,2 раза. У ІІ підгрупі II групи пацієнтів на тлі терапії левотироксином, також рівень ТТГ знизився з  $(14,48 \pm 0,51)$  мМО/л до  $(2,56 \pm 0,07)$  мМО/л, АТПО та АТТГ знизились у 2,2 раза.



Запропонована нами терапія мала б чинити позитивний ефект на стан репродуктивної системи. Для того щоб оцінити ефективність лікування пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом на жіночу репродуктивну систему був проведений аналіз жіночих статевих, гонадотропних та антимюллерового гормону на фоні проведеного лікування через 3 та через 6 місяців.

У жінок I групи на тлі проведеного лікування із додатковим прийомом міоїнозитулу було виявлено достовірне підвищення рівнів естрадіолу в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) та прогестерону в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) через 6 місяців, у порівнянні з вихідним рівнем, а також зниження рівнів ПЛ, ФСГ, ЛГ, у порівнянні із вихідним рівнем. У пацієнтів II групи, у порівнянні із I групою, не було виявлено достовірного підвищення рівнів естрадіолу, прогестерону, а також не було виявлено достовірного зниження рівнів пролактину, ФСГ, ЛГ. Рівень антимюллерового гормону мав тенденцію до поступового зниження у пацієнтів II групи, тоді ж як у пацієнтів I групи рівень АМГ статистично не змінювався, що свідчить про можливість тривалого збереження оваріального резерву у жінок з аутоімунним тиреоїдитом на тлі застосування міоїнозитулу.

Оцінюючи вплив терапії на вуглеводневий обмін було виявлено, що у пацієнток I групи вуглеводневий обмін вдалось компенсувати у всіх жінок. У пацієнток II групи позитивні динамічні зміни показників вуглеводневого обміну були, проте, менш виражені ніж у I групі.

Оцінюючи вплив терапії на ліпідний обмін, виявлено, що у пацієнтів I групи практично у всіх пацієнтів відбулась нормалізація дисліпідемій на тлі застосованого лікування, у пацієнтів II групи не було відмічено значного позитивного впливу на ліпідний профіль. Рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ зменшились не суттєво, достовірної різниці виявлено не було. Рівень ЛПВЩ залишався на попередньому рівні. Ефективність впливу лікування на вуглеводневий та ліпідний обміни була більш вираженою у I групі пацієнтів. Вплив додаткового прийому міоїнозитулу на ліпідний та

вуглеводневий обміни вивчається і потребує подальших клінічних спостережень [267].

Усім пацієнтам з аутоімунним тиреоїдитом була проведена оцінка корекції вітамін-D дефіциту в динаміці через 3 та через 6 місяців.

Виявлено, що у пацієнтів I групи в динаміці через 3 місяці, вдалось досягти оптимального рівня 25(OH)D у 60 (81,08 %) жінок. Важливо, що в динаміці через 3 місяці від початку терапії не залишалось жінок із важким дефіцитом 25(OH)D. При цьому, найбільша частка пацієнок із дефіцитом та недостатністю залишалась у III підгрупі I групи (із гіпотиреозом та АІТ).

Оскільки в обох досліджуваних групах застосовували терапію холекальциферолом у дозі 6000 МО/добу при встановленому дефіциті та 4000 МО при недостатності вітаміну D до досягнення оптимального рівня і з наступним переходом на підтримуючі дози 2000 МО/добу, то у II групі пацієнтів відмічались схожі результати як у I групі. Через 3 місяці від початку терапії оптимальний рівень 25(OH)D було виявлено у 53 (72,60 %).

В динаміці через 6 місяців лікування, оптимального рівня 25(OH)D вдалось досягти у 74 (100 %) жінок I групи, середній рівень 25(OH)D у пацієнтів становив  $(40,15 \pm 1,10)$  нг/мл, що у 2,5 раза вище від вихідного рівня. У пацієнтів II групи в динаміці через 6 місяців, оптимальний рівень 25(OH)D було виявлено у 74 (96,00 %) жінок, у 1 (4,00 %) пацієнтки III підгрупи II групи через 6 місяців зберігалась недостатність вітаміну D, середній рівень 25(OH)D через 6 місяців перебував у межах  $(37,81 \pm 0,87)$  нг/мл, що у 2,3 раза вище від вихідного рівня.

Аналізуючи корекцію вітамін D дефіциту виявлено, що призначення препаратів холекальциферолу у дозі 6000 МО при встановленому дефіциті та 4000 МО при недостатності до досягнення оптимального рівня 25(OH)D і з наступним переходом на 2000 МО дозволяє досягти оптимального рівня вітаміну D у жінок репродуктивного віку із аутоімунним тиреоїдитом.

Наші дані корелюють із результатами сучасних наукових досліджень [268-270].

Наступним етапом дослідження було оцінити ефективність запропонованої терапії на показники цитокінового статусу.

Аналізуючи результати рівнів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 в динаміці через 6 місяців виявлено, що рівень TNF- $\alpha$  у I групі пацієнтів знизився у 4,0 раза від вихідного рівня в динаміці через 6 місяців, тоді ж як у II групі пацієнтів рівень TNF- $\alpha$  знизився у 1,5 раза через 6 місяців після отриманого лікування.

В динаміці через 6 місяців рівень IL-6 у пацієнтів I групи знизився у 3,1 раза, порівняно з вихідним рівнем, тоді ж як у II групі пацієнтів рівень IL-6 знизився у 2,0 рази від вихідного рівня. Рівень IL-17 знизився у 2,6 раза у пацієнтів I групи, а у пацієнтів II групи достовірного зниження рівня IL-17 не було виявлено, він знизився в 0,8 раз від вихідного рівня в динаміці через 6 місяців. При аналізі рівня IL-23 в динаміці, було виявлено, що у I групі пацієнок його рівень зменшився у 1,6 раза порівняно з вихідним, та у II групі пацієнок у 1,2 раза порівняно з вихідним рівнем.

Комплексне лікування, яке ми застосовували для пацієнок I групи дозволило достовірно знизити рівні прозапальних цитокінів, що сприяло кращій компенсації захворювання та зниженню негативного впливу на репродуктивну систему жінок. В ході дослідження TNF- $\alpha$  та IL-6 повели себе як гострофазові запальні цитокіни, динаміка зниження IL-17 та IL-23 була менш вираженою ніж TNF- $\alpha$  та IL-6, що підтверджує значну роль даних цитокінів у патогенезі захворювання та в подальшому потрібно більш тривале спостереження та більша вибірка пацієнтів, щоб оцінити дію застосованої терапії на вісь IL-23/IL-17 [44-46].

Надзвичайно важливим ефектом застосованої терапії був вплив на психосоматичні розлади, оскільки частота виявленого тривожного та депресивного синдрому на тлі аутоімунного тиреоїдиту була значно високою.

Виявлено, що через 6 місяців після застосованого нами лікування із додаванням міоїнозиту, у I групі пацієнтів – 69 жінок (93,24 %) не мали тривожного та/або депресивного синдрому, що підтверджувалось нормальними результатами анкетування. У 5 (6,76 %) зберігались прояви тривожного та депресивного синдрому, проте, вони були виражені на субклінічному рівні. У II групі пацієнтів через 6 місяців після застосованого лікування, лише 55 пацієнтів (73,33 %) не мали проявів тривожного та/або депресивного синдромів. У 20 жінок (26,67 %) зберігались прояви тривожного та депресивного синдрому, при цьому вони були на субклінічному та клінічному рівнях.

Проаналізувавши результати динаміки зміни показників на тлі застосованої у пацієнтів комплексної терапії препаратами міоїнозиту, вітаміну D та селену, ми довели, що запропонована терапія є патогенетично обґрунтована та сприяє покращенню клінічних проявів захворювання, позитивних змін у лабораторних показниках пацієнтів, що сприяє позитивному впливу на репродуктивну діяльність жінок, допомагає якісніше пройти прегравідарну підготовку, зберігає їх репродуктивну функцію протягом більш тривалого періоду, усуває ранній клімактеричний синдром, який має здатність виникати на тлі аутоімунного тиреоїдиту та гіпотиреозу.

Отримані нами дані корелюють з сучасними даними наукових досліджень, які також доводять про доцільність застосування препаратів міоїнозиту, вітаміну D та селену на тлі аутоімунного тиреоїдиту у молодих жінок [149, 152, 153, 264, 269].

Умови сучасного суспільства вимагають створення чіткого діагностичного алгоритму, який дозволить швидко та точно виявляти жінок високих груп ризику виникнення та прогресування гормональних порушень на тлі аутоімунного тиреоїдиту, які будуть впливати на несприятливий репродуктивний прогноз.

Цікаві дані були отримані при створенні імітаційної моделі аутоімунного тиреоїдиту Хашимото вченими M. Salazar-Viedma et al. [271]. Математична модель, запропонована в цій роботі, поєднує 3 динамічні та абсолютно різні параметри, які є індикаторами хвороби Хашимото та представляють 3 стани: 1) процес проліферації ТН лімфоцитів ТН1 та ТН17; 2) зміна мікробіоти кишечника; 3) апоптоз тиреоїдних епітеліальних клітин (тиреоцитів). Проаналізовано чутливість цих параметрів. Крім того, було оцінено важливість їх взаємозв'язку у залучених процесах. Моделювання ілюструє кілька типових взаємодій, коли імунна система дає збій і руйнує здорові клітини, такі як тиреоцити. У цих запропонованих моделях було виявлено, що лімфоцити ТН1 і ТН17 можуть підвищувати активність імунних клітин, безпосередньо активувати ефektorні клітини та опосередковано викликати апоптоз здорових тиреоцитів. Так само модель показує підвищення активності лімфоцитів ТН17 при дисбалансі кишкової мікробіоти. Нарешті, чисельні результати підкреслюють активність ТН1, ТН17 і бактеріальний баланс кишкової мікробіоти, як важливі фактори для розвитку захворювання тиреоїдиту Хашимото.

Таким же важливим моделюванням як рання діагностика аутоімунних тиреопатій, є модель, яка дозволяє отримати персоналізоване лікування захворювань щитоподібної залози. Модель, запропонована вченими Boya Yang et al. дозволяє оцінити індивідуальні значення параметрів, щоб передбачити динамічну поведінку концентрацій ТТГ і Т4в у пацієнта з гіпотиреозом за даними кількох ранніх візитів. Уніфікована модель здатна описати регуляцію ТТГ і Т4в у пацієнтів з еутиреозом, тиреоїдитом Хашимото та хворобою Грейвса відповідно [272].

Ще інша модель Balamurugan Pandiyan може розкривати наслідки наявності позитивних титрів антитиреоїдних антитіл у крові. Наприклад, препарат левотироксин можна цілеспрямовано призначати конкретному

пацієнту, щоб рівні ТТГ і вільного Т4 підтримувалися в межах норми, що, у свою чергу, запобігти іншим ускладненням [273].

Отже, математичні моделі корисні для кількох цілей: для скринінгу осіб із високим ризиком аутоімунних захворювань, для прогнозування майбутніх захворювань і для допомоги у прийнятті медичних рішень [274-276].

Наступним етапом нашого дослідження була побудова математичної моделі прогнозування гормональних порушень та несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом. Для цього були відібрані ймовірні чинники (різноманітні кількісні та якісні фактори), які на нашу думку впливають на прогресування аутоімунного тиреоїдиту. До кількісних факторів ми відносили вік, антропометричні показники ІМТ та ОТ, клініко-лабораторні показники: ТТГ, Т3в, Т4в, АТПО, АТТГ, 25(ОН)D, АМГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, Естрадіол, Прогестерон, Пролактин, ФСГ, ЛГ, а також наявність тривожного або депресивного синдрому згідно анкетування пацієнтів, вираженого в балах. Якісні фактори, такі як працездатність, тютюнопаління, шкідливі умови праці, часті респіраторні захворювання в анамнезі, спадкова схильність виражали у числових балах.

Для побудови математичної моделі використовували метод багатofакторного регресійного аналізу, який дозволив виділити 11 достовірних факторів для прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті та несприятливого репродуктивного прогнозу. Достовірними факторами були вік, ТТГ, АТПО, АТТГ, 25(ОН)D, АМГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тютюнокуріння, тривожний та депресивний синдром.

Для оцінки якості регресійної моделі були проаналізовані залишкові відхилення, отримана їх гістограма. З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу було побудовано нормально-ймовірнісний графік. Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень була побудована діаграма розсіювання.

Отже, отримані нами результати доводять, модель прогнозування ризику гормональних порушень та несприятливого репродуктивного прогнозу є якісною та адекватною.

Для визначення діагностичної цінності запропонованої моделі використовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC. Запропонована нами модель характеризується високою прогностичною здатністю, що підтверджує площа під кривою  $AUC1=0,996$  для жінок із збереженою функцією щитоподібної залози, при чутливості 96,49 %, специфічності 95,83 %, точності прогнозування – 96,29 %.

На підставі проведених нами досліджень, результатів комплексного обстеження пацієнтів, виявлених достовірних кореляційних взаємозв'язків між показниками, математична модель є обґрунтованою та ефективною. Запропонована нами модель знайшла своє практичне застосування у клінічній практиці.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання сучасної ендокринології щодо підвищення ефективності лікування та прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті у жінок репродуктивного віку на тлі дефіциту вітаміну D.

На підставі комплексного обстеження показників гормонального гомеостазу, оваріального резерву, маркерів імунологічного запалення, вітамін-D статусу запропоновано лікувальний алгоритм для жінок репродуктивного віку, який сприяє корекції гормональних, метаболічних порушень та покращує репродуктивний прогноз.

1. Встановлено, що тригерними факторами виникнення аутоімунних тиреоїдитів у жінок репродуктивного віку виступають: часті респіраторні захворювання в анамнезі, тютюнопаління, спадкова схильність до тиреоїдної патології та до аутоімунних розладів. Виявлено, що при прогресуванні аутоімунного захворювання щитоподібної залози порушується гормональний гомеостаз, метаболічний та імунологічний статус, змінюється її функція, що підтверджується підвищеним рівнем ТТГ та зниженими рівнями Т3в, Т4в. Було виявлено прямий, сильний кореляційний зв'язок між АТПО та ТТГ ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та ТТГ ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ), зворотній сильний кореляційний зв'язок між АТПО та Т4в ( $r=-0,86$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та Т4в ( $r=-0,87$ ;  $p<0,05$ ), АТПО та Т3в ( $r=-0,82$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ та Т3в ( $r=-0,82$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлено, що при діагностиці гіпофункції щитоподібної залози, відбувається прогресуюче підвищення рівня гонадотропних гормонів та зниження рівня естрадіолу, що є передумовою зниження функціонального резерву яєчників та підтверджується зниженням концентрації антимюллерового гормону. Виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем ТТГ, рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) ( $r=0,62$ ;



$p < 0,05$ ), та пролактином ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ), зворотній зв'язок між ТТГ та естрадіолом ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ), між ТТГ та рівнем антимюллерового гормону (АМГ) ( $r = -0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що гіпофункція щитоподібної залози на тлі аутоімунного процесу призводить до порушень ліпідного обміну та виникнення інсулінорезистентності. У 12,24 % пацієток діагностована інсулінорезистентність. Виявлено кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ та індексом інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR) ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Дисліпідемії підтвержені у 16,32 % пацієток з гіпофункцією щитоподібної залози. При цьому встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем ТТГ, рівнем загального холестерину (ЗХ) ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ), тригліцеридів (ТГ) ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у 29,94 % обстежених присутній тривожний синдром, у 10,20 % виявлено депресивний синдром, а 9,52 % пацієток мали коморбідні тривожні та депресивні розлади.

2. Підтверджено низький рівень вітаміну D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом, середній його рівень у обстежуваних пацієток становив ( $16,49 \pm 0,49$ ) нг/мл. При цьому недостатність 25 (ОН)D встановлено у 29,26 % пацієнтів, дефіцит виявлено у 50,34 % хворих, важкий дефіцит діагностовано у 16,32 % пацієток. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем 25(ОН)D та рівнем ТТГ ( $r = -0,53$ ;  $p < 0,05$ ), АТПО ( $r = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), АТТГ ( $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$ ); прямий кореляційний зв'язок середньої сили між 25(ОН)D та естрадіолом ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ), рівнем АМГ ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ); зворотній кореляційний зв'язок між 25(ОН)D та пролактином ( $r = -0,30$ ;  $p < 0,05$ ).

3. При оцінці прозапальних цитокінів виявлено, що їх рівні відрізнялись залежно від клінічного варіанту аутоімунного захворювання. Встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем TNF- $\alpha$  та

рівнем АТПО ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ).  
Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та рівнем АТПО ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ).  
Підтверджено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-17 та рівнем АТПО ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ).  
Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-23 та рівнем АТПО ( $r=0,89$ ;  $p<0,05$ ), АТТГ ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ), ТТГ ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ).

4. Розроблена схема лікування, яка включала призначення препаратів левотироксину при субклінічному гіпотиреозі із розрахунку 25-50 мкг/добу, а при явному гіпотиреозі із розрахунку 1,6 мкг/кг/добу, препарату міоїнозитулу у дозі 2000 мг/добу, 6000 МО холекальциферолу при діагностованому дефіциті вітаміну D, 4000 МО при виявленій недостатності до досягнення цільових показників рівня 25(OH)D в крові 30 нг/мл і більше із подальшим зниженням дози холекальциферолу до 2000 МО та селену 200 мкг/добу, була ефективною та забезпечила відповідний коригуючий вплив на змінені параметри метаболічного, гормонального та імунного статусу. На тлі лікування рівень АТПО знизився у 3,5 раза ( $p<0,001$ ), АТТГ у 4,6 раза ( $p<0,001$ ), рівень ТТГ знизився до рекомендованих цільових діапазонів  $<2,5$  мМО/л ( $p<0,001$ ); рівень естрадіолу збільшився на 1,2 раза ( $p<0,001$ ) та прогестерону на 1,5 раза ( $p<0,001$ ); рівень ФСГ знизився в 1,5 раза ( $p<0,001$ ), рівень ПЛ знизився у 1,4 раза ( $p<0,001$ ), рівень АМГ достовірно не знижувався, що свідчить про можливість тривалого збереження оваріального резерву яєчників жінок з аутоімунним тиреоїдитом. На тлі лікування наступила компенсація як вуглеводневого, так і ліпідного обмінів. Виявлено позитивну динаміку у цитокіновому статусі. Рівень TNF- $\alpha$  знизився у 4,0 рази, ІЛ-6 у 3,1 раза, ІЛ-17 у 2,6 раза, ІЛ-23 у 1,6 раза, порівняно з вихідним рівнем в динаміці через 6 місяців. Виявлено, що прояви тривожного та депресивного синдрому, зменшились на 44,50 % після призначеної терапії.

5. Розроблена модель прогнозування гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті, що призводить до несприятливого репродуктивного прогнозу, є якісною та інформативною. Використання даної моделі у клінічній практиці дозволить вчасно виділити групу жінок високого ризику виникнення аутоімунного тиреоїдиту та прогресування гормональних порушень на тлі захворювання і дасть можливість обрати лікувальну тактику, яка б допомогла покращити репродуктивний прогноз у категорії молодих жінок.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінкам репродуктивного віку, які хворіють на аутоімунний тиреоїдит рекомендовано проводити комплексні дослідження з визначення АМГ та тестування функції щитоподібної залози для максимально тривалого збереження резерву яєчників на тлі аутоімунного процесу.

2. Усім жінкам репродуктивного віку на етапі прегравідарної підготовки доцільно проводити скринінговий тест для оцінки функціонального стану щитоподібної залози та рівня антитиреоїдних антитіл, рекомендованим є низько нормальні показники рівня ТТГ (<2,5 мМО/л), задля забезпечення нормального функціонування репродуктивної системи.

3. Отримані дані щодо участі вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань ЩЗ підтверджують необхідність проведення скринінгу вмісту вітаміну D у крові пацієнтів з аутоімунною тиреоїдною патологією.

4. Жінкам репродуктивного віку з аутоімунною тиреоїдною патологією рекомендовано застосовувати комплексне лікування препаратами міоїнозиту, вітаміну D та селену. Цей підхід дозволяє уникнути прогресування явного гіпотиреозу, сповільнити початок або відсунути потребу у збільшенні дози левотироксину та дозволяє тривало зберігати репродуктивний потенціал жінки, що підтверджується змінами клінічних, метаболічних, гормональних, імунологічних параметрів.

5. З метою раннього виявлення аутоімунних тиреопатій у жінок репродуктивного віку рекомендовано враховувати фактори ризику захворювання, такі як тютюнопаління, наявність спадкової схильності до тиреоїдної патології та аутоімунних захворювань в цілому, шкідливі умови праці, часті респіраторні захворювання в анамнезі. Для прогнозування гормональних порушень, які сприяють несприятливому репродуктивному

прогнозу, рекомендовано визначати рівні антитреїдних антитіл, ТТГ, 25(OH)D, АМГ, ЛПНЦ, ЛПВЦ, а також проводити обстеження на виявлення проявів тривожного та депресивного синдромів, це дозволить вчасно провести їх корекцію та мінімізувати негативний вплив аутоімунного процесу на організм.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ткаченко ВІ, Максимець ЯА, Видиборець НВ, Коваленко ОФ. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):279-284. DOI:10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426.
2. Паламарчук В, Власенко МВ. Діагностика та лікування доброякісних форм вузлового зоба. Проблеми ендокринної патології. 2017;4:86-97. DOI:<https://doi.org/10.21856/j-PEP.2017.4.10>
3. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer*. 2017 Oct 15;141(8):1585-1588. DOI:10.1002/ijc.30857.
4. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(4):131-135. DOI:10.5653/cerm.2015.42.4.131.
5. Xu Y, Chen H, Ren M, Gao Yu, Sun K, Wu H, et al. Thyroid autoimmunity and adverse pregnancy outcomes: A multiple center retrospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023Feb27;14:1081851. DOI:10.3389/fendo.2023.1081851.
6. Романенко ТГ, Чайка ОІ. Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози. *Здоров'я жінки*. 2017;6(122):40-44.
7. Andersen SL, Andersen S, Liew Z, Vestergaard P, Olsen J. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Neuropsychological Performance of the Child at 5 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb;103(2):660-670. DOI:10.1210/jc.2017-02171.
8. Власенко МВ. Сучасні підходи до діагностики та лікування патології щитоподібної залози. *Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади*. 2017;2(38):10-11.

9. Паньків ВІ. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1(27):52-57.
10. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Наумова ЛВ. Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;6(16):41-48. DOI: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385
11. Мащенко МЄ. Йодний дефіцит та йододефіцитні захворювання (лекція). Перинатологія і педіатрія. 2013;1(53):97-105.
12. Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014 Jun;20(6):589-596. DOI: 10.4158/EP13341.RA.
13. Пашковська НВ. Захворювання щитоподібної залози і вагітність. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;8(48):78-82.
14. Бачинська ІВ. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат–підлітків, хворих на аутоімунний тиреоїдит. Репродуктивна ендокринологія. 2016;5:60-64. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64.
15. Jefferys A, Vanderpump M, Yasmin E. Thyroid dysfunction and reproductive health. *The Obstetrician & Gynecologist.* 2015;17.1:39-45. DOI: 10.1111/tog.12161
16. Kim Y, Lee E, Song JY. Association between environmental pollutants and the FSH/AMH ratio as a marker of ovarian reserve. *Environ Anal Health Toxicol.* 2022 Dec;37(4):e2022029-0. DOI: 10.5620/eaht.2022029.
17. Mintziori G, Anagnostis P, Toulis KA, Goulis DG/ Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med.* 2012 Feb;103(1):47-62.
18. Parkes IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):993-998. DOI: 10.3109/09513590.2012.692001.
19. Jølvig LR, Larsen MD, Fedder J, Friedman S, Nørgård BM. The chance of a live birth after assisted reproduction in women with thyroid disorders. *Clin*

Epidemiol. 2019;11:683-694. DOI: 10.2147/CLEP.S208574.

20. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;38:275-281. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.014.

21. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Bernardino OM, Ruggiero M, Cela V. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:36-41. DOI: 10.3109/09513590.2012.705391.

22. Татарчук ТФ, Косей НВ, Регеда СІ, Тутченко ТМ, Гламазда МІ. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. *Журнал Національної академії медичних наук України.* 2019;25(1):77-87.

23. Шеремет МІ, Шідловський ВО, Сидорчук ЛП. Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури). *Ендокринологія.* 2014;19(3):227-235.

24. Кравченко ВІ, Постол СВ. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2011;35(3):26-31.

25. Ragusa F, Fallahi P, Elia G. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367.

26. Власенко МВ, Паламарчук АВ. Стан йодного забезпечення населення Вінницької області. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016;2(74):21-26.

27. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune diseases of the thyroid gland. *Internist (Berl).* 2017 Jan;58(1):47-58. DOI: 10.1007/s00108-016-0171-2.

28. Ruggeri RM, Giovinazzo S, Barbalace MC. Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid.* 2021 Jan;31(1):96-105. DOI: 10.1089/thy.2020.0299.



29. Sun H, Ye Z, Li N, Jin F, Yan J, Wu K. Effect of emodin on T cell subsets in NOD mice with NaI-induced experimental autoimmune thyroiditis. *Mol Med Rep.* 2018 Nov;18(5):4303-4312. DOI: 10.3892/mmr.2018.9434.

30. Naghibi FS, Miresmaeili SM, Javid A. Association of TSHR gene single nucleotide intronic polymorphism with the risk of hypothyroid and hyperthyroid disorders in Yazd province. *Sci Rep.* 2022 Sep 21;12(1):15745. DOI: 10.1038/s41598-022-19822-0.

31. Duntas LH. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Oct;25(5):347-352. DOI: 10.1097/MED.0000000000000425.

32. Kocelak P, Owczarek AJ, Wikarek A. Anti-thyroid antibodies in the relation to TSH levels and family history of thyroid diseases in young Caucasian women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 20;13:1081157. DOI: 10.3389/fendo.2022.1081157.

33. Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018 Oct;25(5):341-346. DOI: 10.1097/MED.0000000000000428.

34. Bliddal S, Derakhshan A, Xiao Y. Association of Thyroid Peroxidase Antibodies and Thyroglobulin Antibodies with Thyroid Function in Pregnancy: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Thyroid.* 2022 Jul;32(7):828-840. DOI: 10.1089/thy.2022.0083.

35. Trivioli G, Marquez A, Martorana D. Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Oct;18(10):559-574. DOI: 10.1038/s41584-022-00819-y.

36. Hu Y, Xu K, Jiang L. Associations Between Three CTLA-4 Polymorphisms and Hashimoto's Thyroiditis Risk: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018 Apr;22(4):224-236. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0243.

37. Diler SB, Yaraş S. CTLA-4 (+49A/G) and NOD2/CARD15 (N852S)

polymorphisms with inflammatory bowel disease in Turkish patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018 Aug 30;64(11):97-101.

38. Tabasi F, Hasanpour V, Sarhadi S. Association of miR-499 Polymorphism and Its Regulatory Networks with Hashimoto Thyroiditis Susceptibility: A Population-Based Case-Control Study. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep;22(18):10094. DOI: 10.3390/ijms221810094

39. Liu B, Sun R, Luo H, Liu X, Jiang M, Yuan C, et al. Both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways are involved in Toll-like receptor 4 (TLR4)-induced cell death in monocytic THP-1 cells. *Immunobiology*. 2017 Feb;222(2):198-205. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.10.002.

40. Shatov VM, Weeks SD, Strelkov SV. The Role of the Arginine in the Conserved N-Terminal Domain RLFDQxFG Motif of Human Small Heat Shock Proteins HspB1, HspB4, HspB5, HspB6, and HspB8. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 20;19(7):2112. DOI: 10.3390/ijms19072112.

41. Al-Wahaibi LH, Al-Saleem MSM, Ahmed OAA. Optimized Conjugation of Fluvastatin to HIV-1 TAT Displays Enhanced Pro-Apoptotic Activity in HepG2 Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 10;21(11):4138. DOI: 10.3390/ijms21114138.

42. Wang S, Jia D, Lu H. Paeoniflorin improves myocardial injury via p38 MAPK/NF-KB p65 inhibition in lipopolysaccharide-induced mouse. *Ann Transl Med*. 2021 Sep;9(18):1449. DOI: 10.21037/atm-21-4049.

43. Diani M, Altomare G, Reali E. T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis. *J Immunol Res*. 2016;2016:7692024. DOI: 10.1155/2016/7692024.

44. Esfahanian F, Ghelich R, Rashidian H, Jadali Z. Increased Levels of Serum Interleukin-17 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(4):551-554. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_412\_16.

45. Konca Degertekin C, Aktas Yilmaz B, Balos Toruner F, Kalkanci A, Turhan Iyidir O, Fidan I, et al. Circulating Th17 cytokine levels are altered in

Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*. 2016 Apr;80:13-17. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.02.011.

46. Qin Q, Liu P, Liu L, Wang R, Yan N, Yang J, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz J Med Biol Res*. 2012 Dec;45(12):1202-1208. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500168.

47. Yu Z, Liu T, Liu S, Zou H, Sun X, Shi X et al. Interleukin-10 influences susceptibility to experimental autoimmune thyroiditis independently of the H-2 gene. *Int J Mol Med*. 2015 Feb; 35(2):413-24. DOI: 10.3892/ijmm.2014.2025.

48. Jung JH, Song GG, Kim J-H, Choi SJ. Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis. *Human Immunology*. 2016 Nov;84(5):272-277. DOI: 10.1111/sji.12470.

49. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B, Marek B, Kajdaniuk D, Nowak M, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol*. 2010 Jan-Feb;61(1):112-116.

50. El-Shenawy SZ, Hemi MH, Attia H. Serum Levels of Proinflammatory Cytokines (Interleukin 6& Interleukin 15) and Adiponectin in Hashimoto's Thyroiditis with Different Thyroid Function States. *J. of American Science*. 2011;7(6):1156-1162.

51. Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks A, Rovaris DL, Meinerz DF, Duarte MMMF, Rocha JBT. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(32):1-9. DOI 10.1186/s12902-015-0032-3.

52. Al-Hindawi SHA. Analysis of Serum Il-6 and CRP Levels among Autoimmune and Non-Autoimmune Hypothyroid Patients. *Indian Journal of Public Health Research and Development*. 2019;10(4):1439-1445.

53. 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;13:768363. DOI:10.3389/fendo.2022.768363.

54. Samsami A, Ghasmpour L, Alamdarloo SM, Davoodi S, Rahmati J, Karimian A, Tavasoli M. Women with Autoimmune Thyroiditis have Lower Reproductive Life Span or Not? A Cross- Sectional Study *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2020 Oct;8(4):305-310. DOI: 10.30476/ijcbnm.2020.84255.1207

55. Pirgon O, Sivrice C, Demirtas H, Dundar B. Assessment of ovarian reserve in euthyroid adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32:306-310. DOI: 10.3109/09513590.2015.1116510.

56. Ozalp Akin E, Aycan Z. Evaluation of the Ovarian Reserve in Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis Using Serum Anti-Mullerian Hormone Levels. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2018;10:331-335. DOI: 10.4274/jcrpe.0047

57. Bahri S, Tehrani F R, Amouzgar A, Rahmati M, Tohidi M, Vasheghani M, Azizi F. Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: a longitudinal population study with a 12-year follow up. *BMC Endocrine Disorders*. 2019;19:47. DOI: 10.1186/s12902-019-0370-7

58. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al. Preconceptional anti-TPO antibodies, but not TSH, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril*. 2017 Oct;25:S0015-0282(17)31748-X. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.026.

59. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2543-2565. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.

60. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1049665. DOI: 10.3389/fendo.2022.1049665.

61. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 May 1;25(3):344-361. DOI: 10.1093/humupd/dmz003.

62. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44-48. DOI: 10.1210/jc.2010-0340.

63. Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. *CMAJ*. 2017;189(28):E940. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.170021>

64. Yang M, Sun M, Jiang C. Thyroid hormones and carnitine in the second trimester negatively affect neonate birth weight: A prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 21;14:1080969. DOI: 10.3389/fendo.2023.1080969.

65. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*. 2002;12(11):997-1001. DOI: 10.1089/105072502320908330.

66. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med*. 1999;44(5):455-457.

67. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2358-2365. DOI: 10.1210/jc.2016-1049.

68. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(2):127-131.

69. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P,

Levalle O. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(5):279-283. DOI: 10.1080/09513590701259542.

70. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015;2015:132718. DOI:10.1155/2015/132718.

71. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015;104(3):545-553. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.

72. Casey BM. The debate on thyroid screening during pregnancy continues. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):8-9. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000360.

73. Kiran Z, Sheikh A, Islam N. Association of thyroid antibodies status on the outcomes of pregnant women with hypothyroidism (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-4). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Feb 15;21(1):136. DOI: 10.1186/s12884-021-03594-y.

74. Hamza A, Schlembach D, Schild RL, Groten T, Wölfle J, Battefeld W, et al. Recommendations of the AGG (Working Group for Obstetrics, Department of Maternal Diseases) on How to Treat Thyroid Function Disorders in Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023 Mar 9;83(5):504-516. DOI: 10.1055/a-1967-1653.

75. Rahmati M, Nazarpour S, Minooe S, Behboudi-Gandevani S, Azizi F, Tehrani FR. A Bayesian model to estimate the cutoff value of TSH for management of preterm birth. *PLOS One.* 2023 Mar 29;18(3):e0283503. DOI: 10.1371/journal.pone.0283503.

76. Milovanović Z, Filimonović D, Soldatović I. Can Thyroid Screening in the First Trimester Improve the Prediction of Gestational Diabetes Mellitus?. *J Clin Med.* 2022 Jul 5;11(13):3916. DOI: 10.3390/jcm11133916.

77. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 8;13:823710. DOI: 10.3389/fendo.2022.823710.

78. Pasyechko N, Kulchinska V, Naumova L. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(6):471-477. DOI: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385

79. Yuan N, Sun J, Li Z. Relationship between anti-thyroid peroxidase antibody positivity and pregnancy-related and fetal outcomes in Euthyroid women: a single-center cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Aug 26;20(1):491. DOI: 10.1186/s12884-020-03176-4.

80. Gong X, Liu A, Li Y, Sun H, Li Y, Li C, et al. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia during the first and second trimester of gestation on pregnancy outcomes: an intervention and prospective cohort study in China. *J Endocrinol Invest*. 2019 May;42(5):599-607. DOI: 10.1007/s40618-018-0960-7.

81. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-1649. DOI: 10.1089/thy.2014.0029.

82. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85-92. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.

83. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, Bloigu A, et al. Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid*. 2015 Dec;25(12):1363-1374. DOI: 10.1089/thy.2015.0197.

84. Purdue-Smithe AC, Männistö T, Bell GA, Mumford SL, Liu A, Kannan K, et al. The Joint Role of Thyroid Function and Iodine Status on Risk of Preterm Birth and Small for Gestational Age: A Population-Based Nested Case-

Control Study of Finnish Women. *Nutrients*. 2019 Oct 25;11(11):2573. DOI: 10.3390/nu11112573.

85. Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, De Ycaza AEE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-590. DOI: 10.1089/thy.2015.0418.

86. Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J Endocrinol*. 2017 Feb;232(2):R83-R97. DOI: 10.1530/JOE-16-0424.

87. Nazarpour S, Tehrani FR, Sajedi F. Lack of beneficiary effect of levothyroxine therapy of pregnant women with subclinical hypothyroidism in terms of neurodevelopment of their offspring. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Feb 23; DOI: 10.1007/s00404-023-06954-5.

88. Schulz C-A, Weinhold L, Schmid M, Nöthen MM, Nöthlings U. Association between urinary iodine excretion, genetic disposition and fluid intelligence in children, adolescents and young adults: the DONALD study. *Eur J Nutr*. 2023 Apr 27; DOI: 10.1007/s00394-023-03152-6.

89. Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, Tiemeier H. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):152-62. DOI: 10.1111/cen.12227.

90. León G, Murcia M, Rebagliato M, Álvarez-Pedrerol M, Castilla AM, Basterrechea M,. Maternal thyroid dysfunction during gestation, preterm delivery, and birthweight. The Infancia y Medio Ambiente Cohort, Spain. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015 Mar;29(2):113-22. DOI: 10.1111/ppe.12172.

91. Grossklaus R, Liesenkötter K-P, Doubek K, Völzke H, Gaertner R. Iodine Deficiency, Maternal Hypothyroxinemia and Endocrine Disrupters Affecting Fetal Brain Development: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023 May 9;15(10):2249. DOI: 10.3390/nu15102249.

92. Pääkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, et al. Maternal and child’s thyroid function and child’s intellect and



scholastic performance. *Thyroid*. 2015;25(12):1363-1374. DOI: 10.1089/thy.2015.0197.

93. Kampouri M, Margetaki K, Koutra K, Kyriklaki A, Karakosta P, Anousaki D. Maternal mild thyroid dysfunction and offspring cognitive and motor development from infancy to childhood: the Rhea mother-child cohort study in Crete, Greece. *J Epidemiol Community Health*. 2021 Jan;75(1):29-35. DOI: 10.1136/jech-2019-213309.

94. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe VWV, Hofman A, Verhulst FC, Ghassabian A. Maternal Mild Thyroid Hormone Insufficiency in Early Pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Children. *JAMA Pediatr*. 2015 Sep;169(9):838-45. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0498.

95. Chen LM, Chen QS, Jin GX, Si GX, Zhang Q, Ye EL, et al. Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring. *J Perinatol*. 2015; 35(9):678-682. DOI: 10.1038/jp.2015.66.

96. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(4):575-584. DOI: 10.1111/cen.13550.

97. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):73-79. DOI: 10.1210/jc.2013-1674.

98. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.

99. Rahman AHA, Abbassy HA, Abbassy AAE. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract*. 2010;16(5):792-797. DOI: 10.4158/EP09365.OR.

100. Kim C-H, Ahn J-W, Kang SP, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1650-1654. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.004.

101. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(22):2190-2198. DOI: 10.1001/jama.2017.18249.

102. Cai Y, Zhong L, Guan J, Guo R, Niu B, Ma Y, Su H. Outcome of in vitro fertilization in women with subclinical hypothyroidism. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):39. DOI: 10.1186/s12958-017-0257-2.

103. Committee on Patient Safety and Quality Improvement Committee on Professional Liability ACOG Committee opinion no. 381: subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):959-960. DOI: 10.1097/01.AOG.0000263932.05511.d4.

104. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-1125. DOI: 10.1089/thy.2011.0087.

105. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-2565. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.

106. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Наумова ЛВ, Крицький ТІ, Євстратєва ЮВ. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних

технологій у йододефіцитному регіоні. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;4(72):70-77. DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-70>

107. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.

108. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26(7):980-986. DOI: 10.1089/thy.2016.0014.

109. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1391-1394. DOI: 10.3109/14767058.2015.1049150.

110. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ.* 2017;356. DOI: 10.1136/bmj.i6865.

111. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al.. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):926-935. DOI: 10.1210/jc.2017-01850.

112. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):253-265. DOI: 10.1530/EJE-16-0548.

113. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, et al. Management of thyroid dysfunction during

pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Aug;97(8):2543-2565. DOI: 10.1210/jc.2011-2803.

114. Rodriguez-Gutierrez R, Gionfriddo MR, Ospina NS, Maraka S, Tamhane S, Montori VM, Brito JP. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(8):706-716. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00468-4.

115. Maraka S, Ospina N, Mastorakos G, Keefe D. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who should be Treated and How? *Journal of the Endocrine Society*. 2018 Jun 1;2(6):533-546. DOI: 10.1210/js.2018-00090.

116. Паньків ВІ. Дефіцит вітаміну D та автоімунні захворювання щитоподібної залози: взаємозв'язок і шляхи корекції (огляд літератури й клінічні випадки). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(7):556-563. DOI: 10.22141/2224-0721.16.7.2020.219010

117. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R101-10. DOI: 10.1530/EJE-14-0158.

118. Поворознюк ВВ, Балацька НІ, Муц ВЯ, Вдовіна ОА. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2011;4(04):3-8.

119. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430(1):44-79. DOI: 10.1111/nyas.13968.

120. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2012;4(08):5-11.

121. Pankiv V, Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass

index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018;25(4):377-381. DOI: 10.2478/rjdnmd-2018-0045

122. Комісаренко ЮІ. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів при цукровому діабеті. *Ліки України*. 2013;4(170):51-54.

123. Kägi L, Bettoni C, Pastor-Arroyo EM, Schnitzbauer U, Hernando N, Wagner CA. Regulation of vitamin D metabolizing enzymes in murine renal and extrarenal tissues by dietary phosphate, FGF23, and 1,25(OH)2D3. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0195427. DOI: 10.1371/journal.pone.0195427.

124. Паньків ІВ. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та аутоімунної патології щитоподібної залози. *Буковинський медичний вісник*. 2015;19(4):132-136.

125. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, Zha B. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr. J.* 2017;64:581-587. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0547.

126. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med. J.* 2014;55:476-481. DOI: 10.3349/ymj.2014.55.2.476.

127. Wang X, Zynat J, Guo Y, Osiman R, Tuhuti A, Zhao H, et al. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:285290. DOI: 10.1155/2015/285290.

128. Паньків ІВ. Частота аутоімунного тиреоїдиту в жінок на тлі гіповітамінозу вітаміну D. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(5):336-339. DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023.

129. Pankiv VI, Yuzvenko TYU, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;2:46-51. DOI: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

130. ElRawi HA, Ghanem NS, ElSayed NM, Ali HM, Rashed LA, Mansour MM. Study of Vitamin D Level and Vitamin D Receptor Polymorphism

in Hypothyroid Egyptian Patients. *J Thyroid Res.* 2019 Aug 26;2019:3583250. DOI: 10.1155/2019/3583250.

131. Kim CY, Lee YJ, Choi JH, Lee SY, Lee HY, Jeong DH, Choi YJ. The Association between Low Vitamin D Status and Autoimmune Thyroid Disease in Korean Premenopausal Women: The 6th Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2013-2014. *Korean J Fam Med.* 2019;40(5):323-328. DOI: 10.4082/kjfm.18.0075.

132. Kaminskyi OV, Pankiv VI, Pankiv IV, Afanasyev DE. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Problems of radiation medicine and radiobiology.* 2018;23:442-451. DOI: 10.33145/2304\_8336\_2018\_23\_442\_451.

133. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:3204083. DOI: 10.1155/2016/3204083.

134. Khmil MS, Khmil-Dosvald AS, Khmil SV, Pidhaina IYa. The prospects of inositol using in women with polycystic ovary syndrome (literature review). *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine.* 2018;4(78):82-89.

135. Garg D, Tal R. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *International Journal of Endocrinology.* 2016; 2016:1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654.

136. Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The 'other' inositols and their phosphates: synthesis, biology, and medicine (with recent advances in myo-inositol chemistry). *Angewandte Chemie International Edition.* 2016;55(5):1614-1650. DOI: 10.1002/anie.201502227.

137. Reeh K, Summers PA, Gould IR, Woscholski R, Vilar R. Design, synthesis and evaluation of a tripodal receptor for phosphatidylinositol phosphates. *Sci Rep.* 2020 Oct 28;10(1):18450. DOI: 10.1038/s41598-020-75484-w.

138. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(13):1896-1903.

139. Nordio M, Basciani S. Treatment with Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:2549491. DOI: 10.1155/2017/2549491

140. Nehra J, Kaushal J, Rani S, Singhal, Ghalaut VS. A comparative study of myo inositol versus metformin on biochemical profile in polycystic ovarian syndrome in women. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017;9(4):1664-1670. DOI: 10.22159/ijpps.2017v9i4.16359

141. Frej AD, Clark J, Le Roy CI, Lilla S, Thomason PA, Otto GP, et al. The Inositol-3-Phosphate Synthase Biosynthetic Enzyme Has Distinct Catalytic and Metabolic Roles. *Mol Cell Biol*. 2016;36(10):1464-1479. DOI: 10.1128/MCB.00039-16.

142. Pace C, Tumino D, Russo M, Le Moli R, Naselli A, Borzì G, et al. Role of Selenium and Myo-Inositol Supplementation on Autoimmune Thyroiditis Progression. *Endocr J*. 2020;67(11):1093-1098. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0062.

143. Nordio M, Pajalich R. Combined Treatment With Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Subclinical Hypothyroidism Patients With Autoimmune Thyroiditis. *J Thyroid Res*. 2013;2013:424163. DOI: 10.1155/2013/424163.

144. Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, Massaro MG, De Leo V. Alterations in Thyroid Function Among the Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(11):967-969. DOI: 10.3109/09513590.2013.829445

145. Nordio M, Basciani S. Treatment With Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Patients With Autoimmune Thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2017; 13:1-6. DOI: 10.1155/2017/2549491

146. Nordio M, Basciani S. Myo-Inositol Plus Selenium Supplementation

Restores Euthyroid State in Hashimoto's Patients With Subclinical Hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):51-59. DOI: 10.1155/2017/2549491

147. Porcaro G, Angelozzi P. Myo-Inositol and Selenium Prevent Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: An Observational Study. *Obstetric.* 2018;1(2):e164.

148. Briguglia G. Time-Dependent Efficacy of Myo-Inositol Plus Selenium in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Med Device Adjuv Treat.* 2018;1(1):e108.

149. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Caruso C, et al. Myo-Inositol in Autoimmune Thyroiditis, and Hypothyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2018;19(4):349-354. DOI: 10.1007/s11154-018-9477-9

150. Deja S, Dawiskiba T, Balcerzak W, Orczyk-Pawilowicz M, Głód M, Pawełka D, et al. Follicular Adenomas Exhibit a Unique Metabolic Profile. *1H Nmr Studies of Thyroid Lesions. PloS One.* 2013;8(12):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0084637

151. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22:1-60. DOI: 10.4158/EP.12.1.63

152. Nordio M, Basciani S. Evaluation of Thyroid Nodule Characteristics in Subclinical Hypothyroid Patients Under a Myo-Inositol Plus Selenium Treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(7):2153-2159. DOI: 10.26355/eurrev\_201804\_14749

153. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS, Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:662582. DOI: 10.3389/fendo.2021.662582

154. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management



of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. DOI: 10.1159/000362597.

155. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2016 Jul;22(Suppl 3):1-203. DOI: 10.4158/EP161365.GL.

156. Smith KB, Smith MS. Obesity Statistics. *Prim Care.* 2016 Mar;43(1):121-135, ix. DOI: 10.1016/j.pop.2015.10.001.

157. Barrios P, Martin-Biggers J, Quick V, Byrd-Bredbenner C. Reliability and criterion validity of self-measured waist, hip, and neck circumferences. *BMC Medical Research Methodology.* 2016 May 4;16:49. DOI: 10.1186/s12874-016-0150-2.

158. Ricketts TA, Sui X, Lavie CJ, Blair SN, Ross R. Addition of Cardiorespiratory Fitness Within an Obesity Risk Classification Model Identifies Men at Increased Risk of All-Cause Mortality. *Am J Med.* 2016 May; 129(5):536.e13-20. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.015.

159. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the obesity paradox in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Jul-Aug;61(2):151-156. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.05.005.

160. Хиць АР. ISH 2020: оновлені клінічні рекомендації, нова класифікація артеріальної гіпертензії та спрощена класифікація кардіоваскулярного ризику. *Український медичний часопис.* 2020;1-3. Доступно на: <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-180785-ish-2020-onovleni-klinichni-rekomendatsiyi-nova-klasifikatsiya-arterialnoyi-gipertenziyi-ta-sproshhena-klasifikatsiya-kardiovaskulyarnogo-riziku>

161. Ташук ВК, Хребтій ПІ. Лікування артеріальної гіпертензії на сучасному етапі розвитку медичної практики. *Артеріальна гіпертензія.*

2022;15(1):8-15. DOI: 10.22141/2224-1485.15.1.2022.338

162. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine practice*. 2017;23(2):1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.

163. Jellinger PS. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Diabetes Spectr*. 2018 Aug;31(3):234-245. DOI: 10.2337/ds18-0009.

164. Lahoz R, Sánchez JP, Górriz S, Calmarza P. Comparative study of two immunoassays used for the determination of serum vitamin D. *Practical laboratory medicine*. 2021;26:65-72.

165. Geno KA, Tolan NV, Singh RJ, Nerenz RD. Improved Recognition of 25-Hydroxyvitamin D2 by 2 Automated Immunoassays. *J Appl Lab Med*. 2020 Nov 1;5(6):1287-1295. DOI: 10.1093/jalm/jfaa070.

166. Wise SA, Camara JE, Sempos CT, Lukas P, Le Goff C, Peeters S, et al. Vitamin D Standardization Program (VDSP) intralaboratory study for the assessment of 25-hydroxyvitamin D assay variability and bias. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Sep;212:105917. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105917.

167. Поворознюк ВВ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;4:22-25.

168. Татарчук ТФ, Булавенко ОВ, Капшук ІМ, Тарнопольська ВО. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я. *Український медичний часопис*. 2015;5(109):56-60.

169. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи:

рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. Біль. Суглоби. Хребет. 2013;3(11):7-12.

170. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:125-135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

171. Veugelers PJ, Pham T-M, Ekwaru JP. Optimal Vitamin D Supplementation Doses that Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. *Nutrients*. 2015 Dec 4;7(12):10189-208. DOI: 10.3390/nu7125527.

172. Wong RS, Tung KTS, Chan YWK, Chan BNK, Leung W-C, Yam JC, Ip P. Adequate Dietary Intake and Vitamin D Supplementation: A Study of Their Relative Importance in Determining Serum Vitamin D and Ferritin Concentrations during Pregnancy. *Nutrients*. 2022 Jul 27;14(15):3083. DOI: 10.3390/nu14153083.

173. Alexander LF, Patel NJ, Caserta MP, Robbin ML. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiologic clinics of North America*. 2020;58(6):1041-1057. DOI: 10.1016/j.rcl.2020.07.003.

174. Скрипник НВ, Рибчак ЛВ, Казьмірук ВМ, Лаврук ХЗ, Братина АЗ, Власюк ТІ. Роль ультразвукової еластографії при оцінці захворювань щитоподібної залози. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2021;2:142-150. DOI: 10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12216

175. Huang J, Zhao J. Quantitative Diagnosis Progress of Ultrasound Imaging Technology in Thyroid Diffuse Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 13;13(4):700. DOI: 10.3390/diagnostics13040700.

176. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016 Jun 1;21(5):1006-1012. DOI: 10.2741/4437.

177. Gao L, Ma B, Zhou L, Wang Y, Yang S, Qu N, et al. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: A retrospective

study from FUSCC. *Cancer Med.* 2017 May;6(5):1014-1022. DOI: 10.1002/cam4.997.

178. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

179. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77. DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.

180. Helvik A-S, Engedal K, Skancke RH, Selbæk G. A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for the medically hospitalized elderly. *Nord J Psychiatry.* 2011 Oct;65(5):338-344. DOI: 10.3109/08039488.2011.560684.

181. Risal A, Manandhar K, Linde M, Koju R, Steiner TJ, Holen A. Reliability and Validity of a Nepali-language Version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2015 Apr-Jun;13(50):115-124. DOI: 10.3126/kumj.v13i2.16783.

182. Lloyd M, Sugden N, Thomas M, McGrath A, Skilbeck C. The structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale: Theoretical and methodological considerations. *Br J Psychol.* 2023 May;114(2):457-475. DOI: 10.1111/bjop.12637.

183. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gend Based Med.* 2001 Nov;10(9):843-848. DOI: 10.1089/152460901753285732.

184. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril.* 2001 Nov;76(5):874-878. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0.

185. Пашковська НВ. Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017;13(1):33-38 DOI:

10.22141/2224-0721.13.1.2017.96753

186. Пашковська НВ. Використання Оксиліку у комплексному лікуванні хворих на автоімунний тиреоїдит. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(5):392-395. DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212742

187. Ren B, Zhu Y. A New Perspective on Thyroid Hormones: Crosstalk with Reproductive Hormones in Females. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar;23(5):2708. DOI: 10.3390/ijms23052708

188. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol.* 2018;237:R19-R34. DOI: 10.1530/JOE-17-0708.

189. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* 2018;106:19-44. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.04.005.

190. Kumari A, Rohatgi R, Singh A. Evaluation of thyroid dysfunction in patients with menstrual disorders of reproductive age group: a prospective cross-sectional study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2021;10(2):642-646. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20210320

191. Wadhwa L, Marghret KM, Arora S, et al. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci.* 2020 Oct-Dec;13(4):272-276. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_14\_20.

192. Скрипник НВ, Гриб ВА, Вацеба ТС.. Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування. Івано-Франківськ; 2016; 360 С.

193. Скрипник НВ, Вацеба ТС. Взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та гіпотиреозом у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом та гіпертензією. *Ліки України.* 2014;10:31-32.

194. Костіцька ІО, Шевчук МВ, Скрипник НВ, Боцюрко ВІ, Дідушко ОМ, Петровська ІН. Принципи корекції гіподинамії у хворих на метаболічний синдром. *Art of medicine.* 2017;3:54-60.

195. Вацеба ТС, Скрипник НВ, Дідушко ОМ. Значення цитокинового дисбалансу у формуванні інсулінорезистентності у хворих на первинний гіпотиреоз. *Art of medicine*. 2017;3:48-53.

196. Шанигін АВ; Бабієнко ВВ. Гігієнічна оцінка та аліментарна корекція рівня вітаміну D у мешканців південного регіону України. *Буковинський медичний вісник*. 2022;26(4):43-48. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXVI.4.104.2022.7>

197. Біляєва КС, Власенко МВ, Пашковська НВ. Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1 типу підліткового віку. *Проблеми ендокринної патології*. 2020; 2:16-24.

198. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr;14(7):1483. DOI: 10.3390/nu14071483

199. Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: Evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021;18:96-110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z.

200. Zhou M, Huang R. Associations of Serum Total 25OHD, 25OHD3, and epi-25OHD3 with Insulin Resistance: Cross-Sectional Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2016. *Nutrients*. 2022 Sep;14(17):3526. DOI: 10.3390/nu14173526

201. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D. *Curr. Diab. Rep*. 2019;19:101. DOI: 10.1007/s11892-019-1201-y.

202. Li Q, Wang B, Mu K, Zhang J-A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol*. 2019 Mar;234(3):2204-2216. DOI: 10.1002/jcp.27180.

203. Konnopka A, König H. Economic Burden of Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2020 Jan;38(1):25-37. DOI: 10.1007/s40273-019-00849-7.
204. Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Sep 14;155(37):611-620. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0611.
205. Chaban O, Khaustova O, Sak L. A psychosomatic approach to the diagnosis and treatment of anxiety in patients with chronic noncommunicable diseases. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2020 May 21;5(1):e0501229. DOI: 10.26766/pmgrp.v5i1.229
206. Sapon D. Лікування тривожно-депресивних розладів у пацієнтів з хронічним болем. *Психосоматична медицина та загальна практика*. 2017;2(2):e020231. DOI: 10.26766/PMGP.V2I2.31
207. Андреева ОГ, Янченко ВІ, Василик ВС. Тривожно-депресивний синдром у хворих з ураженням центральної нервової системи герпесвірусами. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021;25(1):57-61. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-10
208. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013 May 15;11:129. DOI: 10.1186/1741-7015-11-129.
209. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(12):2475-2487. doi: 10.1017/S003329171300295X.
210. Davison K. Autoimmunity in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 2012;200(5):353-355. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.104471
211. Shoib S, Ahmad3 J, Wani MA, Ullah I, Tarfarosh SFA, Masoodi SR, Ramalho R. Depression and anxiety among hyperthyroid female patients and

impact of treatment. Middle East Current Psychiatry. 2021;28:26. DOI: 10.1186/s43045-021-00107-7.

212. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Цитокиновий статус у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4(22):146-151. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13508

213. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Тривога та депресія у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(3):157-162.

214. Кульчінська ВМ, Білозецька ХІ. Забезпеченість вітаміном D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. In: Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference Actual problems of practice and science and methods of their solution; 31 January-02 February 2022; Milan. Milan; 2022. p. 307-308.

215. Кульчінська ВМ. Тривожно-депресивний синдром у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 13-15 квітня 2022 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 23.

216. Булдигіна ЮВ. Вагітність і дисфункція щитоподібної залози. Здоров'я України 21 сторіччя. 2020;6(475):10-12/

217. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Кадубець СВ. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):443-447. DOI: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241525

218. Pasyechko NV, Kulchinska VM. The effect of the combined use of myo-inositol, vitaminD and selenium on the cytokine status in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(3):42-47. DOI: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1270

219. Кульчінська ВМ. Корекція вітаміну D та тиреоїдний статус у



молодих жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом, які планують вагітність. В: Матеріали зб. тез наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. Двадцяті Данилевські читання; 4-5 березня 2021 р.; Харків. Харків; 2021. с. 152-153

220. Кульчінська ВМ. Вплив міоінозитулу на інсулінорезистентність у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням. В: Матеріали підсумкової LXIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 11 червня 2021 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 34-35.

221. Pasyechko N, Kulchinska V. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency. In: Endocrine Abstracts. 24rd European Congress of Endocrinology; 21-24 May 2022; Milan. Milan; 2022. 81 EP1068.

222. Кульчінська ВМ. Застосування міоінозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 9 червня 2022 р. ; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 19-20.

223. Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(2):131-148. DOI: 10.2165/00019053-200826020-00004.

224. Kühne F, Schomaker M, Stojkov I, Jahn B, Conrads-Frank A, Siebert S, et al. Causal evidence in health decision making: methodological approaches of causal inference and health decision science. *Ger Med Sci*. 2022 Dec 21;20:Doc12. DOI: 10.3205/000314.

225. Ahmad N, Ul-Saufie AZ, Mohamed SA, Ahmat H, Zahari MF. The Impact of Class Absenteeism on Student's Academic Performance using Regression Models. In: *Proceeding of the 25th National Symposium on*

Mathematical Sciences (SKSM25): Mathematical Sciences as the Core of Intellectual Excellence; 27–29 August 2017. Pahang; 2018;1-5. DOI: 10.1063/1.5041712

226. Bzovsky S, Phillips MR, Guymer RH, Wykoff CC, Thabane L, Bhandari M, et al. The clinician's guide to interpreting a regression analysis. *Eye*. 2022;36:1715-1717. DOI: 10.1038/s41433-022-01949-z

227. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod*. 2018 Nov 1;99(5):907-921. DOI: 10.1093/biolre/iou115.

228. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок молодого віку з аутоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:103-107. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13900

229. Кульчінська ВМ. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та рівня тиреотропного гормону у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом. В: Матеріали LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 12 червня 2020 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 24.

230. Kulchinska V. Relationship between vitamin D and thyroid status in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and TPO-Ab +. In: *Endocrine Abstracts*. 23rd European Congress of Endocrinology (Online); 22-26 May 2021; Bristol. Bristol; 2021. 73 AEP571. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP571

231. Кульчінська ВМ. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем вітаміну D та тиреоїдним статусом у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. *Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference The latest implementation of technologies in education*; 21-23 November 2022; Munich. Munich; 2022. p. 221-222.

232. Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень на тлі

аутоімунного тиреоїдиту. Зб. тез доповідей 83 Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023; 25-26 травня 2023 р.; Запоріжжя. Запоріжжя; 2023. с. 29-30.

233. Kulchinska V.M. Mathematical model of forecasting hormonal disorders on the background of autoimmune thyroiditis. Abstracts of LII International Scientific and Practical Conference; 22-23 May 2023; Manchester. Manchester; 2023. p. 49-51

234. Thomas GA, Tronko MD, Tsyb AF, Tuttle RM. What have we learnt from Chernobyl? What have we still to learn? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011 May;23(4):229-33. DOI: 10.1016/j.clon.2011.02.001.

235. Паньків ВІ. Сучасний погляд на роль селену в менеджменті аутоімунних захворювань щитоподібної залози. Ендокринологія. 2021;23-24(516-517):18-19.

236. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age. Metab Syndr Relat Disor. 2019 Oct;17(8):416-422. DOI: 10.1089/met.2019.0036.

237. Mehran L, Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Rahimabad PK, Tohidi M, Azizi F. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study. Thyroid. 2017 Jul;27(7):886-893. DOI: 10.1089/thy.2016.0557.

238. Carosa E, Lenzi A, Jannini EA. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior. Mol Cell Endocrinol. 2018;467:49-59. DOI: 10.1016/j.mce.2017.11.006.

239. LaVignera S, Vita R, Condorelli RA, Mongioi LM, Presti S, Benvenga S, Calogero AE. Impact of thyroid disease on testicular function. Endocrine. 2017;58(3):397-407. DOI: 10.1007/s12020-017-1303-8.

240. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod.* 2018;99(5):907-921. DOI: 10.1093/biolre/ioy115.

241. 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.

242. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Jun;31(2):213-222. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.2.213

243. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, Endert E, Wiersinga WM. Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using the Thyroid Events Amsterdam (THEA) score. *Arch Intern Med.* 2008;168:1657-1663. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1657.

244. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:145-151. DOI: 10.1111/cen.12222.

245. Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Apr;66(2):115-119. DOI: 10.1007/s13224-014-0650-0

246. Sharma N, Sharma A. Thyroid profile in menstrual disorders. *JK Science.* 2012;14(1):14-17.

247. Barbero A, Pagano M, Tuli G, Buganza R, de Sanctis L, Bondone C. Menorrhagia as main presentation sign of severe hypothyroidism in a pediatric patient: a case report. *Ital J Pediatr.* 2022;48:171. DOI: 10.1186/s13052-022-01363-x

248. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2015 Dec;42(4):131–135. DOI: 10.5653/cerm.2015.42.4.131

249. Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок між гіпотиреозом та ожирінням.

Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;8:11-14.

250. Lei Y, Yang J, Li H, Zhong H, Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal.* 2019 Sep;33(7):e22929. DOI: 10.1002/jcla.22929.

251. Du F-M, Kuang H-Y, Duan B-H, Liu D-N, Yu X-Y. Associations Between Thyroid Hormones Within the Euthyroid Range and Indices of Obesity in Obese Chinese Women of Reproductive Age. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019 Oct;17(8):416-422. DOI: 10.1089/met.2019.0036.

252. Mehran L, Amouzegar A, Bakhtiyari M, Mansournia MA, Rahimabad PK, Tohidi M, Azizi F. Variations in Serum Free Thyroxine Concentration Within the Reference Range Predicts the Incidence of Metabolic Syndrome in Non-Obese Adults: A Cohort Study. *Thyroid.* 2017 Jul;27(7):886-893. DOI: 10.1089/thy.2016.0557.

253. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J MolEndocrinol.* 2009;43(1):19-27. DOI: 10.1677/JME-09-0025.

254. Pasyechko N, Naumova L, Krytskyy T, Kulchinska V. Successful treatment of a prolactinoma (case report). *Georgian medical news.* 2019;2(287):26-29.

255. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010 Oct;31(5):702-55. DOI: 10.1210/er.2009-0041.

256. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Cent Eur J Immunol.* 2014;39:493-497. DOI: 10.5114/ceji.2014.47735.

257. Barchetta I, Baroni M., Leonetti F., De Bernardinis M., Bertocchini L., Fontana M., et al. TSH levels are associated with vitamin D status and seasonality in an adult population of euthyroid adults. *Clin Exp Med.* 2015;15:389-396. DOI: 10.1007/s10238-014-0290-9.

258. Thvilum M, Brandt F, Brix TH, Hegedüs L. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nation wide Danish register-based study. *Clin Endocrinol.* 2017;87:832-837. DOI: 10.1111/cen.13425.

259. Sivalingam S, Thvilum M, Brix TH, Hegedüs L, Brandt F. No link between season of birth and subsequent development of Graves' disease or toxic nodular goiter: A nation wide Danish register-based study. *Endocr Connect.* 2018;7:1090-1095. DOI: 10.1530/EC-18-0185.

260. Kyrgios I, Giza S, Tsinopoulou VR, Maggana I, Haidich A-B, Galli-Tsinopoulou A. Seasonality of month of birth in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A continuing conundrum. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31:1123-1131. DOI: 10.1515/jpem-2018-0051.

261. Vieira IH, Rodrigues D, Paiva I. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease—Cause, Consequence, or a Vicious Cycle? *Nutrients.* 2020 Sep;12(9):2791. DOI: 10.3390/nu12092791

262. Biliaieva K, Vlasenko M. Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D. *Ендокринологія.* 2022;27(1):21-28. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.21

263. Siegmann E-M, Müller ННО, Luecke C, Philipsen A, Kornhuber J, Grömer TW. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(6):577-584. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0190

264. Paparo SR, Ferrari SM, Patrizio A, Elia G, Ragusa F, Botrini C, Balestri E, et al. Myoinositol in Autoimmune Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:930756. DOI: 10.3389/fendo.2022.930756

265. Хміль СВ, Денефіль ОВ, Терлецька НЮ, Хміль МС, Петришин НЯ. Вплив інозитулу на організм та репродуктивну функцію жінки. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2022;4:35-41. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13495

266. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.

267. Tabrizi R, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Peymani P, Akbari M, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17:123. DOI: 10.1186/s12944-018-0779-4

268. Чукур ОО, Пасечко НВ, Боб АО. Оцінка рівня вітаміну D і його статусу в жінок перименопаузального віку з аутоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020;4:171-177. DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i4.11770

269. Chahardoli R, Saboor-Yaraghi A-A, Amouzegar A, Khalili D, Vakili AZ, Azizi F. Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. 2019 May;51(5):296-301. DOI: 10.1055/a-0856-1044.

270. Bhakat B, Pal J, Das S, Sumit Kr Charaborty, Nil Ratan SircarMedical, Kolkata, RGKar, et al. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis. *J Assoc Physicians India*. 2023 Jan;71(1):1.

271. Salazar-Viedma M, Vergaño-Salazar JG, Pastenes L, D'Afonseca V. Simulation Model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. *Endocrinology*. 2021 Dec;162(12):bqab190.

272. Yang B, Tang X, Haller MJ, Schatz DA, Rong L. A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders. *J Theor Biol*. 2021 Nov 7;528:110853. DOI: 10.1016/j.jtbi.2021.110853.

273. Pandiyan B. Mathematical Modeling of Thyroid Size and Hypothyroidism in Hashimoto's Thyroiditis. Goiter – Causes and Treatment. IntechOpen. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/70591> DOI: 10.5772/intechopen.90481.

274. Пасечко НВ, Чукур ОО, Боб АО, Сверстюк АС. Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;3(17):219-225.

275. Kolev M. Mathematical Analysis of an Autoimmune Diseases Model: Kinetic Approach. Mathematics. 2019;7(11):1024. DOI: 10.3390/math7111024

276. Mikulska AA, Karaźniewicz-Łada M, Filipowicz D, Ruchała M, Główna FK. Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management – An Overview. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(12):6580. DOI: 10.3390/ijms23126580



## ДОДАТОК А

### Список опублікованих праць здобувача:

1. Pasyechko N, Kulchinska V, Naumova L. Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;6(16):471-477. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385>
2. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Наумова ЛВ, Крицький ТІ, Євстратєєва ЮВ. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;4(72):70-77. DOI: 10.30978/CEES-2020-4-70
3. Pasyechko N, Naumova L, Krytskyu T, Kulchinska V. Successful treatment of a prolactinoma (case report). Georgian medical news. 2019;2(287):26-29. PMID: 30958283. (SCOPUS)
4. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Кадубець СВ. Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):443-447. DOI: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241525
5. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Тривога та депресія у жінок репродуктивного віку з ураженнями щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(3):157-162. DOI: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163
6. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Цитокиновий статус у жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2022;4:146-151. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13508
7. Pasyechko NV, Kulchinska VM. The effect of the combined use of myo-inositol, vitamin D and selenium on the cytokine status in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(3):188-193. DOI: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1270 (SCOPUS)

8. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу у жінок молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;2:103-107. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13900

9. Кульчінська ВМ. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та рівня тиреотропного гормону у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом. В: Матеріали LХІІІ науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 12 червня 2020 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 24.

10. Кульчінська ВМ. Корекція вітаміну D та тиреоїдний статус у молодих жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом, які планують вагітність. В: Матеріали зб. тез наук.-практ. конф. з онлайн-трансляцією Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології. Двадцяті Данилевські читання; 4-5 березня 2021 р.; Харків. Харків; 2021. с. 152-153.

11. Kulchinska V. Relationship between vitamin D and thyroid status in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and TPO-Ab +. In: Endocrine Abstracts. 23rd European Congress of Endocrinology(Online); 22-26 May 2021; Bristol. Bristol; 2021. 73 AEP571. DOI: 10.1530/endoabs.73.AEP571 .

12. Кульчінська ВМ. Вплив міоїнозиту на інсулінорезистентність у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням. В: Матеріали підсумкової LХІV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 11 червня 2021 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 34-35.

13. Pasyechko N, Kulchinska V. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency. In: Endocrine Abstracts. 24rd European Congress of Endocrinology; 21-24 May 2022; Milan. Milan; 2022. 81 EP1068.

DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068.

14. Кульчінська ВМ. Кореляційні взаємозв'язки між рівнем вітаміну D та тиреоїдним статусом у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. In: Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference The latest implementation of technologies in education; 21-23 November 2022; Munich. Munich; 2022. p. 221-222.

15. Кульчінська ВМ, Білозецька ХІ. Забезпеченість вітаміном D у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом. In: Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference Actual problems of practice and science and methods of their solution; 31 January-02 February 2022; Milan. Milan; 2022. p. 307-308.

16. Кульчінська ВМ. Тривожно-депресивний синдром у жінок репродуктивного віку з ураженнями шитоподібної залози. В: Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 13-15 квітня 2022 р.; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 23.

17. Кульчінська ВМ. Застосування міоїнозиту та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В: Матеріали підсумкової LXV науково-практичної конференції Здобутки клінічної і експериментальної медицини; 9 червня 2022 р. ; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 19-20.

18. Kulchinska V.M. Mathematical model of forecasting hormonal disorders on the background of autoimmune thyroiditis. In: Abstracts of LII International Scientific and Practical Conference Innovations and Problems in science; 22-23 May 2023; Manchester. Manchester; 2023. p. 49-51.

19. Кульчінська ВМ. Прогнозування гормональних порушень на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В: Зб. тез доповідей 83 Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023; 25-26 травня 2023 р.; Запоріжжя. Запоріжжя; 2023. с. 29-30.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини». (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) – *стендова доповідь і публікація*;
- науково-практична конференція з онлайн-трансляцією «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» Двадцяті Данилевські читання. (м. Харків, 4-5 березня 2021 р.) – *публікація*;
- 23<sup>rd</sup> European Congress of Endocrinology (Bristol, 22-26 May 2021) – *доповідь і публікація*;
- LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини». (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь і публікація*;
- 24<sup>rd</sup> European Congress of Endocrinology (Milan, 21-24 May 2022) – *публікація*;
- IV International Scientific and Practical Conference «The latest implementation of technologies in education» (Munich, 21-23 November 2022) – *публікація*;
- IV International Scientific and Practical Conference «Actual problems of practice and science and methods of their solution». (Milan, 31 January – 02 February 2022) – *публікація*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених. (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) – *усна доповідь і публікація*;
- LXV науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини». (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *стендова доповідь і публікація*;
- LII International Scientific and Practical Conference «Innovations and Problems in science». (Manchester, 22-23 May 2023) – *усна доповідь і публікація*;
- 83 Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини та фармації – 2023» (Запоріжжя, 25-26 травня 2023 р.) – *усна доповідь і публікація*.

## ДОДАТОК В

Назва факторів	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їх можливих варіант	Числові значення факторних діапазонів
Вік, роки	X1	<25	1
		25-34	2
		>35	3
Працевлаштування	X2	Працює	0
		Непрацює	1
Тютюнопаління	X3	Не курить	0
		Кинув курити	1
		Курить	2
Шкідливі умови праці	X4	Немає	0
		Були в анамнезі	1
		Є на даний момент	2
Часті респіраторні захворювання в анамнезі	X5	Не було	0
		Схильність у дитячому віці	1
		Схильність у дорослому віці	2
		Наявність хронічних респіраторних захворювань на даний момент	3
Спадкова схильність	X6	Немає	0
		Родичі 2 лінії	1
		Родичі 1 лінії	2
Тривожний синдром	X7	0-7	0
		8-10	3
		>11	5
Депресивний синдром	X8	0-7	0
		8-10	3
		>11	5

## ДОДАТОК Г.1

**ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з наукової роботи  
 Тернопільського національного медичного  
 університету ім. І.Я.Горбачевського  
 доктор філософських наук, професор  
 Кліщ І.М.  
 03 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С.77-81.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts.-2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоїнозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 2022. - С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, 46001, м.Тернопіль, майдан Волі, 1.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2022 р.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №1 при читанні лекцій та практичних занять з циклу “ендокринологія” для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоїнозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТТГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1  
 д.мед.наук, професор  
 Тернопільського національного медичного  
 університету імені І.Я.Горбачевського  
 Пасечко Н.В.

«03» 03 2023 р.

Підпис \_\_\_\_\_

## ДОДАТОК Г.2



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоінозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Кульчінська Вероніка Миколаївна.
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Кадубець СВ. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021; 17 (5): с.443-47.
  2. Pasyechko Nadiya, Kulchinska Veronika. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency. Endocrine Abstracts. 2022; 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська ВМ. Застосування міоінозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2022; с.19-20.
5. **Назва організації, що впроваджує:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2022 р.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з дисципліни "Ендокринологія" ОПП «Медицина» для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
8. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань та практичних навичок з лікування жінок репродуктивного віку з патологією щитоподібної залози.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в освітній процес.

05»04 2023 р.

Відповідальна за впровадження:  
професор кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор

Ірина КОСТЬЦЬКА

## ДОДАТОК Г.3

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор ЗВО з наукової роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І.Пирогова  
 доктор медичних наук, професор ЗВО  
 Власевич О.В.  
 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

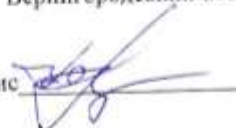
- 1. Назва впровадження:** Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
- 2. Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
- 3. Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
- 4. Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С.77-81.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts.-2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоїнозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 2022.- С 19-20
- 5. Назва організації, що впроваджує:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, 21018, м.Вінниця, вул.Пирогова, 56.
- 6. Термін впровадження:** вересень – грудень 2022 р. Протокол № 11 від 05.05.23
- 7. Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в навчальний процес кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти при читанні лекцій та практичних занять з циклу "ендокринологія" для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
- 8. Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоїнозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТТГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.наук, професор кафедри ендокринології  
 з курсом післядипломної освіти  
 Вінницького національного медичного  
 університету імені М.І.Пирогова  
 Веригородський В.С.

« 9 » 05 2023 р.

Підпис





## ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету  
доцент Богдан ГЕРУШ  
2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоінозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Калубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С. 443-447.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts.-2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоінозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 2022.- С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** Буковинський державний медичний університет, 758002, м.Чернівці, Театральна площа, 2.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2022 р.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з циклу “ендокринологія” для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоінозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТПГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в навчальний процес.

04» 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка кафедри клінічної імунології,  
алергології та ендокринології  
Буковинського державного  
медичного університету,  
д.мед.н., професор

Наталія ПАШКОВСЬКА

## ДОДАТОК Г.5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

доцент Ірина СОЛОНИНКО

«11» 08 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С. 443-47.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts.-2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоїнозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», -2022.- С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 79010, м.Львів, вул.Пекарська, 69.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2022 р.
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з циклу "ендокринологія" для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоїнозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану шитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТТГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в навчальний процес.

«11» 08 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка кафедри ендокринології  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького, д.мед.наук. професор

Аліна УРБАНОВИЧ

## ДОДАТОК Г.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікар  
КНП «Тернопільської обласної клінічної лікарні» ТОР  
В.С. Бліхар  
« 25 » 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоінозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** проф. Пасечко Н.В., асп. Кульчінська В.М., Голик І.В.
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021. -№17 (5).-С.77-81.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts. -2022. - 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоінозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». -9 червня 2022 року. - С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** Тернопільська обласна клінічна лікарня
6. **Термін впровадження:** 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 74
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоінозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТТГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

«23» 03 2023 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач ендокринологічного відділення

І.В.Голик

## ДОДАТОК Г.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний лікар  
 КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР  
 В.С. Бліхар  
 12 червня 2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Визначення рівня вітаміну D у жінок молодого віку з порушенням функції щитоподібної залози
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** проф. Пасечко Н.В., асп. Кульчінська В.М., к.м.н. Голик І.В.
4. **Джерела інформації:**
  1. Кульчінська В.М. Взаємозв'язок дефіциту вітаміну D та рівня тиреотропного гормону у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом // Матеріали LXIII науково-практичної конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" – м.Тернопіль (12 червня).- 2020.- С.24.
  2. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Наумова Л.В. Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні? //Міжнародний ендокринологічний журнал .- 2020.-№6 (16).-С. 41-48.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР
6. **Термін впровадження:** 2021 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 30.
8. **Ефективність впровадження:** Визначення рівня вітаміну D у жінок молодого віку з порушенням функції щитоподібної залози на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини. З метою поліпшення компенсації гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку рекомендовано додавати препарати вітаміну D до основного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

«12» червня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач ендокринологічного відділення



І.В.Голик

## ДОДАТОК Г.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Головний лікар  
КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР  
В.С. Бліхар  
червня 2021 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Корекція дефіциту вітаміну D у жінок молодого віку з декомпенсованим гіпотиреозом
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** проф. Пасечко Н.В., асп. Кульчинська В.М., к.м.н. Голик І.В.
4. **Джерела інформації:**
  1. Кульчинська В.М. Корекція вітаміну D та тиреоїдний статус у молодих жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом, які планують вагітність. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Двадцяті Данилевські читання" – м.Харків 04-05.03.2021.- С.152-153.
  2. Veronika Kulchinska. Relationship between vitamin D and thyroid status in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and TPO-Ab +. Endocrine Abstracts (2021) 73 AEP571 | DOI: [10.1530/endoabs.73.AEP571](https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP571)
  3. Пасечко Н.В., Кульчинська В.М., Наумова Л.В., Крицький Т.І., Євстратьєва Ю.В. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природнього планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій //Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія .-2020.-№4 (72).-С.70-77.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР
6. **Термін впровадження:** 2021 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 50.
8. **Ефективність впровадження:** Визначення рівня вітаміну D у жінок молодого віку з порушенням функції щитоподібної залози на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини. При корекції дефіциту вітаміну D покращується тиреоїдний статус у молодих жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом. З метою поліпшення компенсації гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку, які планують вагітність рекомендовано додавати препарати вітаміну D до основного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

«6» червня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач ендокринологічного відділення



І.В.Голик

## ДОДАТОК Г.9



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко НВ, Кульчінська ВМ, Кадубець СВ. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021; 17 (5): с.443-47.
  2. Pasyechko Nadiya, Kulchinska Veronika. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency. Endocrine Abstracts. 2022; 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська ВМ. Застосування міоїнозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». 2022; с.19-20.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»
6. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 147 жінок репродуктивного віку з АГТ.
8. **Ефективність впровадження:** призначення препаратів міоїнозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТПГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач ендокринологічним відділенням  
 КНП «Обласна клінічна лікарня  
 Івано-Франківської обласної ради», к.мед.н



Володимир ГАВРИЛЮК

## ДОДАТОК Г.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Головний директор КНП  
 «Вінницький обласний клінічний  
 високоспеціалізований ендокринологічний центр  
 «Клінічний ендокринологічний центр  
 Вінницької обласної Ради»  
 Прудис П.Г.  
 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоінозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С. 443-447.
  2. Nadiya Pasyechko. Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts. -2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоінозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 2022 - С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр
6. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 147 жінок репродуктивного віку з АІТ
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоінозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТПО та АТТГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач консультативно-поліклінічним відділенням  
 КНП «Вінницький обласний  
 клінічний високоспеціалізований  
 ендокринологічний центр Вінницької обласної Ради»

Шкарівська С.В.

Завідувачка кафедри ендокринології  
 з курсом післядипломної освіти  
 Вінницького національного медичного університету  
 імені М.І.Пирогова, д.мед.наук, професор

Власенко М.В.

## ДОДАТОК Г.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Застосування міоїнозитулу у жінок репродуктивного віку з аутоімунним тиреоїдитом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Кульчінська Вероніка Миколаївна
4. **Джерела інформації:**
  1. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Кадубець С.В. Застосування міо-інозитулу у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D // Міжнародний ендокринологічний журнал. -2021.-№17 (5).-С. 443-447.
  2. Nadiya Pasyechko, Veronika Kulchinska. Myo-Inositol Supplementation in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism on the background of vitamin D deficiency// Endocrine Abstracts.-2022.- 81 EP1068 | DOI: 10.1530/endoabs.81.EP1068
  3. Кульчінська В.М. Застосування міоїнозитулу та селену у жінок репродуктивного віку із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту// Матеріали Підсумкової LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». - 2022.- С 19-20
5. **Назва організації, що впроваджує:** ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр»
6. **Термін впровадження:** вересень-грудень 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 147 жінок репродуктивного віку з АІТ
8. **Ефективність впровадження:** Призначення препаратів міоїнозитулу разом з вітаміном D призводить до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, до покращення функціонального стану щитоподібної залози, зниження титру АТНО та АТПГ, а також сприяє покращенню репродуктивної функції шляхом позитивного впливу на жіночі статеві гормони.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальні за впровадження:

Завідувачка стаціонарним відділенням  
ОКНП «Чернівецький обласний  
ендокринологічний центр»

Ірина БЛООКА

Завідувачка кафедри клінічної імунології,  
алергології та ендокринології  
Буковинського державного  
медичного університету,  
д.мед.наук, професор

Наталія ПАШКОВСЬКА