

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

ЧУКУР ОКСАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.441-008.64-055.2-053.87:[618.173+616-008.9]-037-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ
КЛІМАКТЕРИЧНИХ І МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ

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

_____ Чукур О.О.

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

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Чукур О.О. Оптимізація діагностики та прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом. – 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, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозуванні клімактеричних і метаболічних порушень, встановленні взаємозв'язків вуглеводно-ліпідного обмінів, вітаміну D, тиреотропних та статевих гормонів із розробкою нової концепції комплексної лікувально-профілактичної терапії недостатності вітаміну D, естрогенного дефіциту та зниження ризику метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз (ГТ).

Вивчено поширеність первинного ГТ серед дорослого населення Тернопільської області у 2013–2017 роках. Аналіз обліково-звітних даних показав тенденцію до зростання захворюваності на ГТ за останні роки: у 2014 році – 17,6; у 2015 році – 26,7; у 2016 році – 30,9; у 2017 році – 32,6 випадків на 100 тис. населення.

Проведено оцінку йодного забезпечення населення Тернопільського регіону за епідеміологічними критеріями: частота неонатальної гіпертиреотропіемії становила $(3,52 \pm 0,3)$ % із середнім показником концентрації тиреотропного гормону (ТТГ) $(11,8 \pm 2,01)$ мМО/л; за результатами ультрасонографічного обстеження дітей віком 12–14 років виявлено збільшення об'єму щитоподібної залози (ЩЗ) у 38 % та у 36 % обстежених вагітних жінок у першому триместрі;

недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 20 % дітей за медіаною йодурії і становило в середньому $(99,69 \pm 35,42)$ мкг/л та у 43,3 % вагітних $(81,96 \pm 42,53)$ мкг/л відповідно, що свідчать про помірний ступінь важкості йодного дефіциту (ЙД) та вимагає термінових профілактичних заходів, спрямованих на подолання ЙД у групах підвищеного ризику. В умовах відсутності в країні законодавчої бази для масової профілактики ЙД альтернативою є впровадження індивідуальних та групових методів профілактики йододефіцитних захворювань (ЙДЗ) серед населення.

В основу роботи покладено досвід ведення 146 жінок перименопаузального віку з ГТ автоімунного генезу. Середній вік жінок був $(47,88 \pm 1,48)$ років, середня тривалість хвороби становила $(5,36 \pm 0,72)$ років. У дослідженні використано епідеміологічні, загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Встановлено достовірний зв'язок між рівнем ТТГ з вільним трийодтироніном (FT₃) ($r=-0,7919$, $p=0,0001$), вільним тироксином (FT₄) ($r=-0,7288$, $p=0,002$), антитілами до тиреопероксидази (АТПО) ($r=0,4213$, $p=0,002$) антитілами до тиреоглобуліну (АТТГ) ($r=0,3926$, $p=0,001$). Доведено, що зміни функціонального стану ЩЗ стають своєрідним пусковим моментом для гормональних та метаболічних порушень у жінок в періоді менопаузи. Виявлені взаємозв'язки між ТТГ і естрадіолом ($r=-0,6314$, $p=0,002$), пролактином ($r=0,5318$, $p=0,004$), фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ) ($r=0,4328$, $p=0,001$), лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) ($r=0,3644$, $p=0,006$).

Зниження тиреоїдної функції впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, потенціює розвиток метаболічного синдрому (МС). Порушення вуглеводного обміну виявлено у 26 % жінок з ГТ, гіперглікемію натще у 11,6 % пацієток, у 15,1 % встановлено порушення толерантності до глюкози. Визначено кореляційні зв'язки індексу інсулінорезистентності НОМА-IR з ТТГ ($r=0,4438$, $p=0,0013$), рівнем АТПО ($r=0,4977$, $p=0,002$).

Патологічні зміни показників ліпідного спектру виявлено у 60,9 % жінок з ГТ. Визначено кореляції між рівнями ТТГ із загальним холестеролом (ЗХС)

($r=0,4537$, $p=0,0000$), холестеролом ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($r=0,4159$, $p=0,0001$), коефіцієном атерогенності (КА) ($r=0,3653$, $p=0,0016$), холестеролом ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($r=-0,3467$, $p=0,0431$).

У жінок перименопаузального віку з ГТ виявлено низький рівень забезпечення вітаміном D, середнє значення 25(OH)D склало ($16,41 \pm 0,57$) нг/мл, що відповідало рівню дефіциту вітаміну D. Визначено, що рівень вітаміну D у жінок з ГТ має достовірні взаємозв'язки з основними антропометричними показниками: індексом маси тіла ($r=-0,748$, при $p=0,001$), окружністю талії ($r=-0,482$, $p=0,000$), окружністю стегон ($r=-0,367$, $p=0,001$), відношенням окружності талії до окружності стегон ($r=-0,568$, $p=0,000$), відношенням окружності талії до зросту ($r=-0,432$, $p=0,001$).

Забезпеченість вітаміном D достовірно корелює з показниками ліпідного обміну: ЗХС ($r=-0,7242$, $p=0,0023$), КА ($r=-0,6557$, $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,5829$, $p=0,0003$), триацилгліцеролами (ТГ) ($r=-0,4632$, $p=0,0002$), ХС ЛПВЩ ($r=0,3654$, $p=0,0001$); показниками вуглеводного обміну: НОМА-IR ($r=-0,5731$, $p=0,0003$), інсуліном ($r=-0,2472$, $p=0,0497$).

Доведені міжгормональні взаємини 25(OH)D з тиреоїдними гормонами: ТТГ ($r=-0,7214$, $p=0,007$), FT₃ ($r=0,4622$, $p=0,006$), FT₄ ($r=0,4434$, $p=0,009$). Виявлено взаємозв'язок низького рівня вітаміну D з автоімунною етіологією ГТ, рівнем АТПО ($r=-0,7704$, $p=0,043$) та АТТГ ($r=-0,6912$, $p=0,002$). Уперше встановлено, що рівень 25(OH)D достовірно корелює з естрадіолом ($r=0,5817$, $p=0,000$) та антимюлеровим гормоном ($r=0,3306$, $p=0,004$) у жінок в періоді перименопаузи.

Встановлено несприятливі прогностичні предиктори формування клімактеричних порушень, які можуть бути використані при розробці профілактичних заходів з метою запобігання прогресування змін. Результати дослідження продемонстрували, що важливими факторами ризику клімактеричних порушень у жінок з ГТ були: екологічні умови проживання, наявність стресових ситуацій та тривожності в анамнезі, низька фізична активність, наявність шкідливих звичок. Створено модель прогнозування виникнення ранніх менопаузальних порушень, яка дає можливість формувати групи ризику жінок з

клімактеричним синдромом (КС) та проводити індивідуальні профілактичні заходи з урахуванням механізмів їх виникнення.

Побудовано математичну модель прогнозування метаболічних порушень за показниками антропометричного обстеження, вуглеводного та ліпідного обмінів, рівнями тиреотропного гормону та вітаміну D, яка дозволяє оцінити ризик розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Запропоновано та впроваджено в практику індивідуалізовані алгоритми діагностики та лікування жінок з ГТ. Порівнюючи загальну ефективність лікування шляхом оцінки динаміки біохімічних, гормональних показників, модифікованого менопаузального індексу та шкали оцінки якості життя було встановлено, що при застосуванні замісної терапії ГТ левотироксином, доцільно досягнути низьконормального референтного інтервалу ТТГ у жінок перименопаузального віку.

Диференційоване застосування холекальциферолу при дефіциті та недостатності вітаміну D, розувастатину при дисліпідемії, метформіну при порушенні толерантності до глюкози та фітоестрогенів, що містять екстракт кореневища цимицифуги покращило загальні результати лікування, суттєво зменшило досліджувані метаболічні, клімактеричні порушення та покращило якість життя жінок з ГТ.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Тернопільському регіоні проведена оцінка йодного забезпечення населення за епідеміологічними критеріями: частотою неонатальної гіпертиреотропінемії, результатами ультрасонографічного обстеження дітей віком 12–14 років і вагітних жінок у першому триместрі та медіаною йодурії, що свідчили про помірний ступінь важкості ЙД.

У дисертаційній роботі на підставі результатів проведеного комплексного обстеження пацієнток, вперше представлено диференційований підхід до ведення жінок перименопаузального віку з гіпофункцією ЩЗ, метаболічним синдромом на фоні клімактеричних порушень та гіповітамінозу D.

Вперше досліджено рівень забезпеченості вітаміном D жінок перименопаузального віку хворих на ГТ та встановлено його взаємозв'язки з антропометричними, вуглеводно-ліпідними показниками, рівнями тиреоїдних, статевих та гонадотропних гормонів. Доведено, що при дефіциті вітаміну D збільшується кількість атерогенних та зменшується кількість антиатерогенних ліпідів, що супроводжується інсулінорезистентністю. Встановлено, що додатковими факторами розвитку метаболічних порушень у жінок в періоді перименопаузи є збільшення рівня ТТГ та зниження рівня естрогену.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм клімактеричних та метаболічних порушень, який включає оцінку екологічних умов проживання, наявності стресових ситуацій та тривожності в анамнезі, рівень фізичної активності, наявність шкідливих звичок, визначення вітамін D статусу, абдомінального ожиріння, рівня ТТГ, показників вуглеводно-ліпідного обміну.

Вперше розроблено моделі прогнозування розвитку клімактеричних та метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ, які базуються на основних критеріях діагностичного алгоритму та запропоновано спосіб оцінки якості даних моделей.

Вперше продемонстровано ефективність застосування замісної терапії ГТ левотироксином з досягненням низьконормального референтного інтервалу ТТГ у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Вперше встановлено, що застосування холекальциферолу при дефіциті та недостатності вітаміну D, розувастатину при дисліпідемії, метформіну при порушенні толерантності до глюкози та призначення фітоестрогенів (екстракту цимицифуги) для корекції естрогенного дефіциту та його наслідків у жінок хворих на ГТ, покращило загальні результати лікування, зменшило досліджувані метаболічні і клімактеричні порушення та покращило якість життя жінок з ГТ.

Практичне значення одержаних результатів. На основі отриманих результатів вдалось підвищити ефективність діагностики та прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ. Для практичного застосування виокремлено ранні предиктори

розвитку та розроблено математичні моделі прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок з тиреоїдною дисфункцією. Обґрунтовано та запропоновано ефективний спосіб прогнозування ризику розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз (патент на корисну модель № 150563).

На підставі проведених досліджень розроблено нові комплексні підходи до лікування жінок з ГТ та метаболічними порушеннями на фоні клімактеричного синдрому і D гіповітамінозу. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

Ключові слова: щитоподібна залоза, йододефіцит, автоімунний тиреоїдит, зоб, гіпотиреоз, вітамін D, перименопауза, клімактеричні порушення, репродуктивна функція, вуглеводний обмін, метаболічні порушення, математична модель, ROC аналіз, прогнозування.

SUMMARY

Chukur O.O. Optimization of diagnosis and prognosis of menopausal and metabolic disorders in perimenopausal women with hypothyroidism. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 “Medicine” (22 Health care) – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2022.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the urgent problem of internal medicine: to improve the early diagnosis and prediction of menopausal and metabolic disorders, establishing relationships between carbohydrate, lipid metabolism, vitamin D, thyroid-stimulating and sex hormones, with the development of a new concept of complex treatment and prevention of vitamin D

deficiency, estrogen deficiency and reduced risk of metabolic disorders in perimenopausal women with hypothyroidism (HT).

We studied the prevalence of primary HT among the adult population of Ternopil region in 2013–2017. The analysis of reporting data showed a tendency to increase the incidence of HT in recent years: in 2014 – 17.6; in 2015 – 26.7; in 2016 – 30.9; in 2017 – 32.6 cases per 100 thousand population.

For the first time in the Ternopil region was assessed the iodine supply of the population according to epidemiological criteria: the frequency of neonatal hyperthyrotropinemia was $(3.52 \pm 0.3) \%$ with an average concentration of thyroid-stimulating hormone (TSH) of $(11.8 \pm 2.01) \text{ mIU/l}$; according to the results of ultrasonographic examination of children aged 12–14 years, an increase in thyroid volume was found in 38 % and in 36 % of examined pregnant women in the first trimester; insufficient iodine supply was observed in 20 % of children with a median ioduria – $(99.69 \pm 35.42) \mu\text{g/l}$ and in 43.3 % of pregnant women with a median ioduria – $(81.96 \pm 42.53) \mu\text{g/l}$, indicating a moderate severity of iodine deficiency (ID) what requires urgent preventive measures in high-risk groups. In the absence of legislation in the country for the prevention of ID, an alternative is the introduction of individual and group methods of prevention of ID among the population.

The study is based on a survey of 146 perimenopausal women with autoimmune HT. The mean age of women was (47.88 ± 1.48) years, the average duration of the disease was (5.36 ± 0.72) years. In the study were used epidemiological, general clinical, anthropometric, laboratory, instrumental and statistical research methods.

Was studied correlations between TSH levels with free triiodothyronine (FT3) ($r=-0.7919$, $p=0.0001$), free thyroxine (FT4) ($r=-0.7288$, $p=0.002$), antibodies to thyroperoxidase (ATPO) ($r=0.4213$, $p=0.002$) antibodies to thyroglobulin (ATTG) ($r=0.3926$, $p=0.001$). Was proved that changes in the functional state of the thyroid gland become a trigger for hormonal and metabolic disorders in women during menopause. Revealed relationships between TSH and estradiol ($r=-0.6314$, $p=0.002$), follicle-stimulating hormone (FSH) ($r=0.4328$, $p=0.001$), luteinizing hormone (LH) ($r=0.3644$, $p=0.006$), prolactin ($r=0.5318$, $p=0.004$).

Decreased thyroid function affects lipid and carbohydrate metabolism, potentiates the development of MS. Impaired carbohydrate metabolism was found in 26 % of women with HT, fasting hyperglycemia in 11.6 % of patients, impaired glucose tolerance in 15.1 %. Correlations between the HOMA-IR insulin resistance index and TSH ($r=0.4438$, $p=0.0013$) and the level of ATPO ($r=0.4977$, $p=0.002$) were determined.

Pathological changes in lipid spectrum were found in 60.9 % of women with HT. Were found correlations between TSH levels with total cholesterol (CHC) ($r =0.4537$, $p=0.0000$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) ($r=0.4159$, $p=0.0001$), atherogenicity factor were determined CA) ($r=0.3653$, $p=0.0016$), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol) ($r =-0.3467$, $p=0.0431$).

In perimenopausal women with HT, a low level of vitamin D supply was found, the average value of 25 (OH) D was (16.41 ± 0.57) ng / ml, which corresponded to the level of vitamin D deficiency. It was determined that the level of vitamin D in women with HT has significant relationships with the main anthropometric indicators: body mass index ($r =-0.748$, at $p=0.001$), waist circumference ($r=-0.482$, $p=0.000$), hip circumference ($r=-0.367$, $p=0.001$), the ratio of waist circumference to hip circumference ($r=-0.568$, $p=0.000$), the ratio of waist circumference to height ($r=-0.432$, $p=0.001$).

Vitamin D supply is significantly correlated with lipid metabolism: cholesterol ($r=-0.7242$, $p= 0.0023$), atherogenic coefficient ($r=-0.6557$, $p=0.0001$), LDL cholesterol ($r =-0.5829$, $p=0.0003$), triacylglycerols (TG) ($r =-0.4632$, $p=0.0002$), HDL cholesterol ($r=0.3654$, $p =0.0001$); indicators of carbohydrate metabolism: HOMA-IR ($r =-0.5731$, $p=0.0003$), insulin ($r =-0.2472$, $p=0.0497$).

Proven relationships of 25 (OH) D with thyroid hormones: TSH ($r=-0.7214$, $p=0.007$), FT3 ($r=0.4622$, $p=0.006$), FT4 ($r=0.4434$, $p=0.009$). The relationship between low vitamin D levels and the autoimmune etiology of HT, the level of ATPO ($r=-0.7704$, $p =0.043$) and ATTG ($r =-0.6912$, $p=0.002$) was found. For the first time, 25(OH) D levels were found to be significantly correlated with estradiol ($r=0.5817$, $p=0.000$) and antimullerian hormone ($r=0.3306$, $p=0.004$) in perimenopausal women.

For the first time, unfavorable prognostic predictors of menopausal and metabolic disorders have been identified, which can be used in the development of preventive

measures to prevent the progression of changes. The results of the study showed that important risk factors for menopausal disorders in women with HT were: environmental living conditions, the presence of stressful situations and a history of anxiety, physical activity, the duration of bad habits. The created model of predicting the occurrence of early menopausal disorders makes it possible to form risk groups for women with CS and to carry out individual preventive measures taking into account the mechanisms of their occurrence. A mathematical model for predicting metabolic disorders based on anthropometric examination, carbohydrate and lipid metabolism, thyroid-stimulating hormone and vitamin D levels allows to assess the risk of metabolic disorders in women of perimenopausal age combined with HT.

Was constructed a mathematical model for predicting metabolic disorders based on anthropometric examination, carbohydrate and lipid metabolism, levels of thyroid-stimulating hormone and vitamin D, which allows to assess the risk of metabolic disorders in perimenopausal women with HT.

Individualized algorithms for diagnosis and treatment of women with HT have been proposed and implemented. Comparing the overall effectiveness of treatment by assessing the dynamics of biochemical, hormonal parameters, modified menopausal index and quality of life scale, it was found that it is advisable to achieve a low reference TSH reference interval in perimenopausal women.

Differentiated use of cholecalciferol in vitamin D deficiency and insufficiency, rosuvastatin in dyslipidemia, metformin in impaired glucose tolerance and phytoestrogens containing cimicifuga rhizome extract has improved overall treatment outcomes and significantly improved quality of women's lives.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in the Ternopil region was carried out the assessment of iodine supply of the population according to epidemiological criteria: the frequency of neonatal hyperthyrotropinemia, the results of ultrasonographic examination of children aged 12–14 years and pregnant women in the first trimester and the median ioduria, which indicated a moderate severity of ID.

In the dissertation on the basis of the results of a comprehensive examination of patients, for the first time was presented a differentiated approach to the management of

perimenopausal women with hypothyroidism and metabolic syndrome on the background of menopausal disorders and vitamin D hypovitaminosis.

For the first time was studied, the level of vitamin D supply in perimenopausal women with HT and its relationships with anthropometric, carbohydrate and lipid parameters, levels of thyroid, sex and gonadotropic hormones. It has been proven that vitamin D deficiency increases the amount of atherogenic and decreases the amount of antiatherogenic lipids, which is accompanied by insulin resistance. It is established that increase in TSH levels and decreased estrogen levels are additional factors in the development of metabolic disorders in women during menopause.

For the first time was proposed a diagnostic algorithm for menopausal and metabolic disorders, which includes assessment of environmental living conditions, the presence of stress and anxiety, level of physical activity, presence of bad habits, determination of vitamin D status, abdominal obesity, thyroid-stimulating hormone levels, indicators of carbohydrate and lipid metabolism.

For the first time has been proposed models for predicting the development of menopausal and metabolic disorders in perimenopausal women with HT, based on the main criteria of the diagnostic algorithm, have been developed and proposed a method for evaluating the quality of these models.

For the first time, the effectiveness of levothyroxine HT replacement therapy with achieving a low-normal reference interval of TSH in perimenopausal women with HT has been demonstrated.

For the first time it was found that the use of cholecalciferol in vitamin D deficiency and insufficiency, rosuvastatin in dyslipidemia, metformin in impaired glucose tolerance and phytoestrogens (cimicifuga extract) for the correction of estrogen deficiency and its consequences in women reduced metabolic and menopausal disorders and improved the quality of life of women with HT.

The practical significance of the obtained results. Based on the obtained results, it was possible to increase the efficiency of diagnosis and prognosis of menopausal and metabolic disorders in perimenopausal women with HT. For practical application, early predictors of development have been identified and mathematical models for predicting

menopausal and metabolic disorders in women with thyroid dysfunction have been developed. An effective way to predict the risk of developing metabolic syndrome in perimenopausal women with hypothyroidism has been substantiated and proposed (utility model patent № 150563).

Based on the research, new integrated approaches to the treatment of women with HT, metabolic disorders on the background of menopausal syndrome and hypovitaminosis have been developed. The scientific provisions of the dissertation are adapted for use in clinical medicine.

Key words: thyroid gland, iodine deficiency, autoimmune thyroiditis, goiter, hypothyroidism, vitamin D, perimenopause, menopausal disorders, metabolic disorders, mathematical model, prognosis.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4 (78). С. 19-25.

2. Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine / N. V. Pasyechko, T. I. Krytskyi, O. O. Chukur, A. O. Bob. *International Journal of Endocrinology*. 2019. № 7 (5). P. 541-547.

3. Чукур О. О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом автоімунного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 3 (85). С. 78-93.

4. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О. Оцінка рівня вітаміну D і йодного статусу в жінок пременопаузального віку з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 171-177.

5. Chukur O. O., Pasyechko N. V., Bob A. O. Clinical and hormonal characteristics of the health state of premenopausal women with hypothyroidism. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. № 55. P. 35-39.

6. Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з гіпотиреозом / Н. В. Пасечко, О. О. Чукур, А. О. Боб, А. С. Сверстюк. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. № 3 (17). С. 219-225.

7. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease / O. O. Chukur, N. V. Pasyechko, A. O. Bob, I. V. Smachylo, L. V. Radetska. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616. (SCOPUS).

8. Чукур О., Пасечко Н. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021. № 4 (76). С. 28-34.

9. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О., Сверстюк А. С., Павлишин А. В. Спосіб прогнозування ризику розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз : патент України на корисну модель № 150563, МПК А61В 5/00. № u202105592 ; заявл. 04.10.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

10. Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільській області. *Матеріали XXIII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.41-42.

11. Чукур О. О., Чукур П. А. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільському регіоні. *Довкілля і здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф., 25-26 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.57.

12. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку в західному регіоні України. *Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, присвяченого 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем*

ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», 19-22 листопада 2019 р. Харків, 2019. С.333.

13. Чукур О. О. Епідеміологія йодного дефіциту та шляхи його подолання у Тернопільському регіоні. *Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря* : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар.участю, 21-22 січня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.55.

14. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Стан йодного забезпечення вагітних жінок у Тернопільській області. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику* : матеріали всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф., 27-28 лютого 2020 р. Тернопіль, 2020. С.73-74.

15. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Статус вітаміну D у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С.24.

16. Chukur O. O. Assessment of the health status of premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry* : materials of international scientific-practical conference, 17-18 December 2020. Arad, 2020. P. 256.

17. Чукур О. О. Рівень вітаміну D у жінок в пременопаузі з гіпотиреозом у йододефіцитному регіоні України. *Двадцять Данилевських читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 березня 2021 р. Харків, 2021. С.171.

18. Чукур О. О. Якість життя жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом. *VIMCO 2021* : матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, 6 квітня 2021 р. Чернівці, 2021. С. 65.

19. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Зміни показників ліпідного і вуглеводного обмінів у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 60.

20. Chukur O. O. Relationship between vitamin D status and metabolic parameters in premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Materials of European Congress of Endocrinology*, 22-26 May. 2021. P. AEP682.

21. Чукур О. О. Корекція D-гіповітамінозу в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*», 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 27.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ	19
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1 ЕСТРОГЕННИЙ ДЕФЦИТ, НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Дисфункція щитоподібної залози та дисгормональні зміни репродуктивних органів у жінок перименопаузального віку.....	30
1.2 Сучасні уявлення про стадії репродуктивного старіння. Клімактеричний синдром: патогенез, клінічні прояви	37
1.3 Роль вітаміну D в патогенезі розвитку автоімунних захворювань щитоподібної залози	42
1.4 Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D в формуванні метаболічних та менопаузальних розладів у жінок	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	52
2.1 Методологія та дизайн досліджень	52
2.2 Загальна характеристика обстежених груп жінок	54
2.3 Методи дослідження	57
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ	73
3.1 Захворюваність та поширеність патології щитоподібної залози серед дорослого населення Тернопільського регіону за 2013-2019 роки	73
3.2 Оцінка ступеня йодного дефіциту у Тернопільському регіоні	80
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ	89
4.1 Порівняльна характеристика клініко-анамнестичних даних і антропометричних показників у групах обстеження жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	89

4.2	Оцінка нейровегетативних та психоемоційних проявів клімактеричного синдрому в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	99
4.3	Оцінка рівня вітаміну D у жінок перименопаузального віку	105
4.4	Дослідження гормональних показників щитоподібної залози і гіпофізарно-яєчникової системи та їх взаємозв'язок з рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку	111
4.5	Оцінка вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	122
4.6	Особливості формування метаболічного синдрому та кореляційні взаємозв'язки його компонентів з рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	130
4.7	Порівняльна оцінка якості життя жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	136
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З ГІПОТИРЕОЗОМ У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІСІ		142
5.1	Ефективність лікування тиреоїдної дисфункції та вуглеводно-ліпідного обміну у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	142
5.2	Корекція клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	150
5.3	Корекція клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом	154
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ РАННІХ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ		163
6.1	Загальний підхід до побудови регресійних моделей	163
6.2	Прогнозування виникнення ранніх клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз	164

6.3 Прогнозування виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз	176
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	185
ВИСНОВКИ.....	204
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	207
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	208
ДОДАТКИ.....	233

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ І ТЕРМІНІВ

ГТ – гіпотиреоз

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза

ЙД – йодний дефіцит

ЙДЗ – йододефіцитні захворювання

FT₃ – вільний трийодтиронін

FT₄ – вільний тироксин

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МС – метаболічний синдром

ЗХС – загальний холестерол

ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїни низької щільності

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїни високої щільності

КА – коефіцієнт атерогенності

ТГ – триацилгліцероли

КС – клімактеричний синдром

ЯЖ – якість життя

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ДТЗ – дифузний токсичний зоб

СГ – субклінічний гіпотиреоз

АІТ – автоімунний тиреоїдит

ДГЕАС – дегідроепіандростерон

STRAW – Staging of reproductive aging workshop

АМГ – антимюллерів гормон

МЦ – менструальний цикл

МГТ – менопаузальна гормональна терапія

АГ – артеріальна гіпертензія
ЦД – цукровий діабет
ІР – інсулінорезистентність
FGF 23 – fibroblasts grows factor 23
ХГ – хвороба Грейвса
РВД – рецептори до вітаміну Д
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССР – серцево-судинний ризик
IDF – International diabetic federation
МС – метаболічний синдром
ІХС – ішемічна хвороба серця
СРБ – С-реактивний білок
НАЖБП – неалкогольна жирова хвороба печінки
SF-36 – 36-Item Short-Form Health Survey
ПЗЖ – практично здорові жінки
ММІ – модифікований менопаузальний індекс
ІМТ – індекс маси тіла
ОТ – окружність талії
ОС – окружність стегон
ОЖ – ожиріння
HbA1c – глікозильований гемоглобін
СК – сечова кислота
Е2 – естрадіол
ММІ – модифікований менопаузальний індекс
RP – Role-Physical Functioning
BP – Bodily pain
GH – General Health
VT – Vitality
SF – Social Functioning
RE – Role- Emotional

MH – Mental Health

PH – Physical health

Me – медіана

ROC – Receiver Operating Characteristic

Se – чутливість

Sp – специфічність

Ac – точність

ПЗЖ – практично здорові жінки

25(OH)D – холекальциферол

КРКС – коефіцієнт ризику клімактеричного синдрому

КРМП – коефіцієнт ризику розвитку метаболічних порушень

ВСТУП

Актуальність теми. Гіпотиреоз – патологія ЩЗ, що характеризується дефіцитом гормонів і вражає до 5 % загального населення. У світі дефіцит йоду є найчастішою причиною всіх захворювань ЩЗ, в тому числі ГТ. Проблема ЙД залишається невирішеною для України, майже вся територія України знаходиться в йододефіциті різного ступеня тяжкості [20, 21] оскільки немає областей, де не було зафіксовано ризику розвитку ЙДЗ для населення [19]. В регіонах з недостатнім забезпеченням йоду найбільш поширеною причиною дисфункції ЩЗ є ендемічний зоб, який призводить до гіпофункції ЩЗ. Щорічна захворюваність якого сягає 3,5 на 1 тис. жінок і 0,6 – на 1 тис. чоловіків [1].

У віковій популяції ГТ частіше виявляють у жінок, особливо в періоді менопаузи [91]. У пацієток з розвитком ГТ у ранньому репродуктивному віці природня менопауза настає набагато раніше [25]. При цьому відзначається пряма залежність між тривалістю перебігу захворювання і віком настання менопаузи. Гормональна перебудова організму жінок в перименопаузі, що відбувається в умовах дефіциту важливих мікроелементів (йод, селен та ін.), асоціюється з порушенням синтезу та секреції тиреоїдних гормонів. Дисфункція ЩЗ пов'язана з безпосереднім впливом на фолікулярний апарат яєчників [56].

Серед тиреоїдних функціональних розладів у жінок з клімактеричними порушеннями найчастіше виявляють ГТ, наявність якого асоціюється з клінічно менш сприятливим перебігом клімаксу. В результаті вікової перебудови організму під час клімактерію відбувається зниження інтенсивності обмінних процесів. Це і призводить до ГТ, який найчастіше обумовлений автоімунним процесом [53, 54].

Сьогодні все частіше відзначається патологічний перебіг клімактеричного періоду (до 50 % жінок у популяції); у 65-70 % патологічний клімактерій проходить у вигляді КС. Недосконала адаптація організму до фізіологічного виключення функції яєчників призводить до розвитку КС у 35-80 % жінок [87].

Зниження рівня естрогену спричиняє негативний вплив на якість життя (ЯЖ) молодих жінок перименопаузального віку (>45 років) через наявність та

інтенсивність симптомів менопаузи (припливи, безсоння, перепади настрою, низька самооцінка, біль у м'язах і суглобах), зміну соціальних і професійних міркувань, розлади сну, зміни конституції тіла та підвищений ризик розвитку МС [111].

Через прогресуючу гіпоестрогенемію та інші гормональні зміни, жінки у пери- та постменопаузі особливо схильні до підвищеного ризику метаболічних порушень а також низького рівня вітаміну D [116]. У жінок перименопаузального віку відмічається зниження здатності шкіри та нирок виробляти активну форму вітаміну D та зниження всмоктування в кишечнику, що є одними з основних причин зміни метаболізму вітаміну D у даної вікової категорії [117, 118].

Дефіцит вітаміну D відіграє ключову роль у патофізіології факторів ризику менопаузальних розладів, які впливають на серцево-судинну систему, сприяють розвитку ожиріння, інсулінорезистентності та гіпертонії [119]. Нормальний рівень вітаміну D може мати протекторний ефект не тільки щодо остеопорозу, але й зменшувати метаболічні порушення, включаючи абдомінальне ожиріння, дисліпідемію та гіперглікемію, знижуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань [120–122].

Висока поширеність захворювань ЩЗ у жінок, фізіологічне зниження функції ЩЗ у клімактерії, схожість клінічної симптоматики з проявами старіння організму вказують на необхідність ранньої діагностики і лікування тиреоїдної дисфункції та КС у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Виходячи з даних епідеміологічних досліджень про переваги низьконормального рівня ТТГ у жінок репродуктивного віку [234], метою корекції терапії, було досягнення цільового інтервалу ТТГ в межах від 0,4 до 2,0 мМо/мл у обстежуваних жінок. Замісна гормонотерапія левотироксином у комбінації з метформіном і статинами у жінок з ГТ та порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну мали достовірні позитивні впливи на нормалізацію глікемії в стадії предіабету, зниження інсулінорезистентності і корекцію дисліпідемії, що сприяло швидкій компенсації гіпофункції ЩЗ.

Дані інтервенційних досліджень не є однозначними щодо впливу призначення вітаміну D на зменшення факторів ризику МС, що підтверджує необхідність проведення додаткових досліджень, для вивчення даного взаємозв'язку [127].

Усім пацієнткам перименопаузального віку з ГТ проведена оцінка ефективності диференційованого підходу до корекції дефіциту, недостатності 25(OH)D та профілактики D-гіповітамінозу, виходячи з результатів первинного обстеження.

Покращення якості життя жінок і усунення проявів КС та МС при компенсації ГТ робить актуальним вивчення даної патології у жінок перименопаузального віку.

Для ранньої діагностики хвороб та розробки заходів профілактики важливе місце займають моделі прогнозування розвитку патологій [238, 243, 245]. Своєчасна діагностика та прогнозування ранніх клімактеричних та метаболічних порушень у жінок на етапі перименопаузи є важливим медико-соціальним завданням сучасної медицини. Отже, діагностика та прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ потребує комплексного різностороннього вивчення.

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» (номер держаної реєстрації 0118U000361). Дисертантка є виконавцем фрагменту вказаного дослідження.

Мета дослідження: удосконалити ранню діагностику та прогнозування клімактеричних та метаболічних порушень шляхом визначення основних предикторів їх формування та розробити диференційований підхід до лікування і покращення якості життя жінок перименопаузального віку з ГТ.

Завдання дослідження:

1. Визначити ступінь йодного забезпечення у Тернопільському регіоні.
2. Оцінити прояви клімактеричних порушень і взаємозв'язок естрогенного дефіциту з функціональним станом ЩЗ та рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку з ГТ.
3. Вивчити особливості формування метаболічних порушень та їх кореляційні взаємозв'язки з функціональним станом ЩЗ та рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку з ГТ.
4. Розробити диференційовані підходи до лікування та покращення якості життя жінок перименопаузального віку з ГТ.
5. Розробити модель прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок з дисфункцією ЩЗ.

Об'єкт дослідження: первинний гіпотиреоз, вітамін D статус, клімактеричні та метаболічні порушення у жінок перименопаузального віку.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні чинники клімактеричних, метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом з наступним виокремленням критеріїв їх ранньої діагностики та прогнозування.

Методи дослідження: епідеміологічні, соціологічні (анкетування), загальноклінічні (скарги, анамнез, дані об'єктивного обстеження), антропометричні (зріст, маса тіла, ОТ, ОС, ОТ/ОС, ОТ/зріст), біохімічні (визначення показників ліпідного, вуглеводного обміну), імунохімічні (визначення рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, концентрації антитіл до тиреопероксидази, антитіл до тиреоглобуліну), імуноферментні (визначення рівня 25(OH)D, інсуліну, фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, концентрації йоду в сечі з визначенням медіани йодурії), радіоіммунні (визначення рівня естрадіолу, прогестерону, вільного тестостерону, антимюллерівго гормону), інструментальні (УЗД ЩЗ, ЕКГ), статистичні (із включенням параметричних і непараметричних методів, кореляційний аналіз, логістичній регресійний аналіз, ROC-аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за останні роки в Тернопільському регіоні проведена оцінка йодного забезпечення населення за епідеміологічними критеріями: частотою неонатальної гіпертиреотропіємії, результатами ультрасонографічного обстеження дітей віком 12–14 років і вагітних жінок у першому триместрі та медіаною йодурії, що свідчили про помірний ступінь важкості ЙД.

У дисертаційній роботі на підставі результатів проведеного комплексного обстеження пацієнток, вперше представлено диференційований підхід до ведення жінок перименопаузального віку з гіпофункцією ЩЗ, метаболічними розладами на фоні клімактеричних порушень та гіповітамінозу D.

Вперше досліджено рівень забезпеченості вітаміном D жінок перименопаузального віку хворих на ГТ та встановлено його взаємозв'язки з антропометричними, вуглеводно-ліпідними показниками, рівнями тиреоїдних, статевих та гонадотропних гормонів. Доведено, що при дефіциті вітаміну D збільшується кількість атерогенних та зменшується кількість антиатерогенних ліпідів, зростає інсулінорезистентність. Встановлено, що додатковими факторами розвитку метаболічних порушень у жінок в періоді перименопаузи є збільшення рівня ТТГ та зниження рівня естрогену.

Вперше запропоновано діагностичний алгоритм клімактеричних та метаболічних порушень, який включає оцінку екологічних умов проживання, наявність шкідливих звичок, стресових ситуацій та тривожності в анамнезі, рівень фізичної активності, визначення абдомінального ожиріння, рівня ТТГ, вітаміну D та показників вуглеводно-ліпідного обміну.

Вперше розроблено моделі прогнозування розвитку клімактеричних та метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ, які базуються на основних критеріях діагностичного алгоритму та запропоновано спосіб оцінки якості даних моделей.

Вперше продемонстровано ефективність застосування замісної терапії ГТ левотироксином з досягненням низьконормального референтного інтервалу ТТГ у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

Вперше встановлено, що застосування холекальциферолу при дефіциті та недостатності вітаміну D, розувастатину при дисліпидемії, метформіну при порушенні толерантності до глюкози та призначення фітоестрогенів (екстракту цимицифуги) для корекції естрогенного дефіциту та його наслідків у жінок хворих на ГТ, покращило загальні результати лікування, суттєво зменшило досліджувані метаболічні і клімактеричні порушення та покращило ЯЖ жінок з ГТ.

Практичне значення одержаних результатів. На основі отриманих результатів вдалось підвищити ефективність діагностики та прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ. Для практичного застосування виокремлено ранні предиктори розвитку та розроблено математичні моделі прогнозування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок з тиреоїдною дисфункцією. Обґрунтовано та запропоновано ефективний спосіб прогнозування ризику розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз (патент на корисну модель № 150563).

На підставі проведених досліджень розроблено нові комплексні підходи до лікування жінок з ГТ, метаболічним синдромом на фоні клімактеричних порушень та гіповітамінозу D. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» «Хмельницьку обласну лікарню Хмельницької обласної ради», «Некомерційне підприємство Львівської обласної ради Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр».

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету,

кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення сучасних джерел вітчизняної і зарубіжної літератури за темою наукової роботи, сформульовано мету та завдання дослідження; проведено підбір пацієнтів, анкетування та обстеження. З науковим керівником визначено напрямки досліджень та розроблено методологію їх проведення, програму і дизайн дослідження. Аналіз та узагальнення результатів, статистичне опрацювання матеріалу, оформлення дисертаційної роботи здійснені автором самостійно. Висновки та практичні рекомендації сформульовано спільно з науковим керівником. У наукових працях, опублікованих із співавторами, використано фактичні матеріали, отримані дисертанткою в ході виконання наукової роботи.

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень оприлюднено на: міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019, 2022); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2019); ІХ з'їзді ендокринологів України, присвяченому 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (Харків, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (Тернопіль, 2019); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (Тернопіль 2020); підсумкових науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2020, 2021); international scientific-practical conference «Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry» (Arad, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Двадцяті Данилевські читання» (Харків, 2021); European Congress of

Endocrinology (2021); Буковинському міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «ВІМСО 2021» (Чернівці, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з них 6 статей у фахових наукових виданнях України, 2 – в іноземних періодичних виданнях (1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі даних Scopus), 12 публікацій у матеріалах з'їздів та конгресів (2 – за кордоном), 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота викладена на 247 сторінках друкованого тексту (з них 177 сторінок основного тексту) і складається із анотації, вступу, 7 розділів власних спостережень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Список використаних джерел містить 228 найменувань, із яких 37 кирилицею, 191 латиницею. Робота ілюстрована 34 таблицями та 45 рисунками.

РОЗДІЛ І

ЕСТРОГЕННИЙ ДЕФІЦИТ, НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Дисфункція щитоподібної залози та дисгормональні зміни репродуктивних органів у жінок перименопаузального віку

За останні півстоліття згідно даних ВООЗ спостерігається збільшення патології щитоподібної залози (ЩЗ), яка посідає перше місце серед ендокринопатій після діабету [1-3]. Майже третина населення світу перебуває у групі ризику щодо розвитку патології ЩЗ [4].

Ця проблема стає все більш актуальною у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації в Україні. За даними МОЗ України, загальна захворюваність ЩЗ збільшилась у 5 разів за останні 5 років, а статистичні показники відрізняються серед різних областей України в залежності від різноманітних чинників (йододефіцитні регіони, віддалені наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, хронічний стрес, незбалансоване харчування, наявність коморбідних патологій тощо) [3- 4].

ЩЗ є важливою ланкою нейроендокринної системи, основною її функцією є підтримка нормального клітинного метаболізму шляхом забезпечення організму тиреоїдними гормонами – тироксином (Т4) і трийодтироніном (Т3), незамінним структурним компонентом яких є йод [7-9]. Недостатність йоду призводить до зниження продукції тиреоїдних гормонів та розвитку ЙДЗ, які призводять до репродуктивних порушень у жіночому організмі, невиношування вагітності та численних негативних наслідків для плода [8, 10-12]. ЙДЗ – це всі паталогічні стани, причиною яких є йододефіцит, розвитку якого можна повністю запобігти за допомогою впровадження індивідуальних, групових та масових методів профілактики [9, 13, 14].

Українські та закордонні дослідження показали, що найчастішою причиною захворювань ЩЗ є дефіцит надходження йоду з навколишнього середовища в організм [15-18]. На сьогодні проблема йододефіциту залишається невирішеною для України, оскільки немає областей, де не було зафіксовано ризику розвитку ЙДЗ для населення [19]. Численні дослідження, які були проведені співробітниками ДУ «Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» підтвердили, що майже вся територія України знаходиться в йододефіциті різного ступеня тяжкості [20, 21]. Зокрема Тернопільська область відноситься до регіону з йододефіцитом середнього ступеня тяжкості [22]. Крім цього, ситуація ускладнена тим, що в Україні на законодавчому рівні дотепер не схвалено документу, який регламентував би забезпечення проведення профілактики йодного дефіциту [23].

Вченими Національної академії медичних наук України спільно з фахівцями зі США були розраховані економічні наслідки тривалого йодного дефіциту для нашої держави. Через зменшення працездатності, що спричинена нестачею йоду в Україні, втрати перевищують 1,2 млрд грн. Тоді як інвестування в програму профілактики ЙДЗ дозволить зменшити витрати з Державного бюджету України до 80 % коштів, які потенційно втрачаються внаслідок зниження продуктивності праці [20, 24].

Ендемічний характер ураження ЩЗ сприяє більш ранньому порушенню менструальної функції і настанню менопаузи [25, 26]. Наявний тісний взаємозв'язок між клімактерієм і патологією ЩЗ. У ряді досліджень в 30 % випадків маніфестація захворювань ЩЗ припадає на період менопаузи [27, 28].

Зміни ЩЗ структурного характеру у жінок з КС різні, а природний йодний дефіцит, характерний для більшості території України, створює умови для розвитку тиреоїдних функціональних розладів. Порушення функції ЩЗ, які розвиваються на фоні ЙД у вигляді гіпер- або гіпотиреоїдизму, супроводжує такі захворювання як: ендемічний зоб, хвороба Грейвса, автоімунний тиреоїдит [29-31].

За результатами досліджень, проведених у жінок, які проживають у йододефіцитних регіонах, в 42 % випадків виявлялась патологія ЩЗ, причому на

дифузне збільшення ЩЗ припадало 68,6 %, частка вузлового зоба становила 18,1 %, а аутоімунний тиреоїдит діагностували у 13,3 % [29].

Тривале проживання у зоні ЙД також поступово призводить до вузлуотворення та розвитку автономії ЩЗ. Поступово кількість тиреоцитів, що стали автономними та втратили чутливість до регулюючого впливу ТТГ, збільшується [32]. Продукція надлишкової кількості тиреоїдних гормонів автономною тканиною призводить до розвитку тиреотоксикозу навіть при відсутності додаткового вживання йоду. Прийом йодованої солі або йодовмісних фармацевтичних препаратів, тільки прискорює цей процес [33, 34].

Зміна концентрації гормонів, що виникає під час клімактеричного періоду, особливо на фоні зниження рівня естрогенів, може викликати гострі прояви менопаузи, які нерідко сприяють маніфестації дифузного-токсичного зоба (ДТЗ) [35]. ДТЗ – аутоімунне захворювання, що супроводжується гіперфункцією ЩЗ зі збільшенням її розмірів. ДТЗ супроводжується тиреотоксикозом – реакцією тканин і органів на надлишкову продукцію тиреоїдних гормонів. ДТЗ у жінок перименопаузального періоду протікає під маскою клімактеричних проявів і діагностується досить пізно. Пацієнтки з тиреотоксикозом страждають більш важким проявом клімактерію зі схильністю до депресивних станів і артралгій [36].

Гормональна перебудова організму жінок в перименопаузі асоціюється зі зміною концентрації гормонів, викликає функціональне перенапруження в системі адаптації, порушення синтезу та секреції тиреоїдних гормонів відбувається в умовах дефіциту важливих мікроелементів (йод, селен та ін.). Це призводить до зниження рівня Т4 і Т3 в крові. Згідно принципу негативного зворотного зв'язку активується секреція ТТГ гіпофізом, відбувається стимуляція механізмів захоплення йоду і синтезу тиреоїдних гормонів [37]. В наслідок цього ЩЗ незначно збільшується в розмірах, але функція органа практично не змінюється. При певних умовах компенсаторні механізми не можуть повністю нівелювати наслідки недостатності йоду (наявність струмогенних чинників навколишнього середовища, виражений йододефіцит) і як наслідок ЩЗ значно збільшується в розмірах із можливим розвитком субклінічного і явного ГТ [38].

У популяції поширеність клінічно вираженого ГТ становить від 0,5 % до 2 %, субклінічного ГТ від 5 % до 10 %. А в ендемічних по йоду регіонах у жінок в клімактерії ГТ виявляється в 80 % випадків [7, 36].

Субклінічний гіпотиреоз (СГ) – патологічний стан при якому рівні тиреоїдних гормонів у сироватці крові знаходяться в межах референтного діапазону, а рівень сироваткового тиротропіну стійко підвищений (не менше 2 разів) за межі контрольного діапазону понад 4,5 мМО/л [39]. Діагноз субклінічного ГТ ґрунтується виключно на аналізі функції ЩЗ за допомогою лабораторної діагностики. У популяціях з достатнім споживанням йоду субклінічний ГТ вражає до 10 % населення з найбільшою поширеністю серед жінок та людей похилого віку [40].

В Україні частота субклінічного ГТ серед дорослого населення становить від 4 до 20 % у залежності від статі (вищий відсоток серед жінок), віку (понад 60 років), індексу маси тіла, раси, паління, споживання йоду та ін [41]. Вік понад 40 років розцінюється як незалежний фактор виникнення субклінічного ГТ. Епідеміологічний аналіз показав, що підвищення рівня тиротропіну в сироватці крові (зазвичай < 8 ммоль/л) відмічається у здорових людей похилого віку без клінічних або біохімічних ознак захворювання ЩЗ [42].

Найбільш поширеною причиною субклінічного ГТ є автоімунний тиреоїдит (АІТ). Іншими причинами виникнення субклінічного ГТ можуть бути післяпологовий тиреоїдит (гіпотиреоїдна фаза), оперативні втручання на ЩЗ, йододефіцит, лабораторні аномалії (наприклад, гетерофільні антитіла в сироватці)[41, 43] .

Поширеність субклінічного ГТ в п'ять-шість разів перевищує частоту явного ГТ [44]. СГ – найлегша форма недостатності функції ЩЗ з мінімальними клінічними симптомами, які на фоні початкових проявів клімактеричних порушень можуть бути замасковані. В окремих працях встановлено, СГ, як і явний, асоціюється з гіпоестрогенемією у жінок перименопаузального віку [45]. Тому в жінок цієї вікової категорії ГТ може залишитися непоміченим або його симптоми неправильно розцінюють як менопаузальні прояви.

Іншим часто діагностованим захворюванням ЩЗ є автоімунний тиреоїдит (АІТ) – автоімунне захворювання, генетично обумовлене, що розвивається під впливом чинників навколишнього середовища [46]. Генетична природа розвитку АІТ підтверджується певними антигенами системи HLA (HLA DR3, HLA DR5). АІТ нерідко поєднується з іншими системними і органічними захворюваннями (цукровий діабет 1-го типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія та ін.). Окрім віку і статі, розвитку АІТ можуть сприяти фактори зовнішнього середовища: інсоляція, інфекційні захворювання, надмірне надходження йоду в організм. Так, на думку одних авторів, споживання йоду супроводжується збільшенням поширеності АІТ, інші автори повідомляють про різну поширеність в залежності від йодного забезпечення як тиреотоксикозу, так і ГТ [47-49]. Є роботи, які вказують, що надмірне поглинання йоду при наявності генетичної схильності сприяє утворенню активних радикалів, які руйнують білки і ліпіди епітеліальних клітин ЩЗ, що призводить до її лімфоїдної інфільтрації [50].

Перебіг АІТ досить часто супроводжується збільшенням ЩЗ (зоб Хашимото). Для атрофічної форми тиреоїдиту характерно зменшення її розмірів (атрофічний тиреоїдит). Гістологічна картина АІТ в тканині ЩЗ представлена лімфоїдною і плазмоцитарною інфільтрацією, деструкцією фолікулярного апарату і фіброзом [51].

АІТ зумовлений дефектом імунологічної реакції, яка пов'язана з дефіцитом Т-супресорів. В процесі різних імунологічних процесів під впливом Т-хелперів лімфоцити перетворюються в плазматичні клітини і утворюють антитіла до тиреоглобуліну і пероксидази. Взаємодія з Т-кілерами, цитотоксично діє на фолікулярні клітини ЩЗ. Згодом це призводить до деструкції, зменшення маси і зниження функції ЩЗ. Аутоантитіла до пероксидази фіксуються на фракції C1/3 компліменту, утворюють імунні комплекси, які мають цитотоксичний ефект для клітин тиреоїдного епітелію [49, 50, 52]. Сенсibiliзовані до специфічних антигенів Т-лімфоцити здатні виділяти лімфокіни, які є цитотоксичними для клітин-мішеней. До лімфокінів відносяться фактор хемотаксису, фактор, що інгібує міграцію макрофагів, фактор некрозу пухлини, лімфотоксин. Пошкодження тиреоїдного

епітелію призводить до гіпертрофії ЩЗ, реакції підтримки еутиреоїдного стану, у рідших випадках до деструктивного тиреотоксикозу з гіперфункцією ЩЗ [52]. Надалі відбувається зниження функціональної активності ЩЗ і розвивається явний ГТ.

Розвиток атрофічної форми АІТ пов'язують з ефектом блокуючих антитіл до рецепторів ТТГ. Порушення функції ЩЗ у жінок пери- і постменопаузального періодів відбувається у вигляді ГТ і гіпертиреозу, але частіше зустрічається зниження функції ЩЗ.

Серед тиреоїдних функціональних розладів у жінок з клімактеричними порушеннями лідирує ГТ, наявність якого асоціюється з клінічно менш сприятливим перебігом клімаксу. В результаті вікової перебудови організму під час клімактерію відбувається зниження інтенсивності обмінних процесів. Це і призводить до ГТ, який найчастіше обумовлений автоімунним процесом [53, 54].

ГТ поділяється на первинний, що розвивається в результаті ураження самої ЩЗ, і вторинний, що виникає в результаті дефіциту синтезу ТТГ гіпофізом або ТРГ гіпоталамусом. У роботах деяких дослідників у жінок без патології ЩЗ з ускладненим перебігом клімактерію спостерігалось збільшення ТТГ на відміну від жінок з фізіологічним перебігом. При проведенні проби з 200 мг тиреоліберину було показано, що підвищення рівня ТТГ компенсаторне і характерне для еутиреоїдного стану [25]. Компенсаторне підвищення рівня ТТГ, можливо, пов'язано зі зменшенням стимулюючого впливу естрогенів на ЩЗ. В результаті відбувається зниження її резервів і підвищується ризик розвитку ГТ. Так, за даними Gietka-Czernel M., у жінок в постменопаузі в 23,2 % випадків були виявлені захворювання ЩЗ зі стертою клінічною картиною [55]. З них порушення функції ЩЗ у вигляді ГТ зареєстровані в 73,8 % випадків [5]. Нерідко у жінок з ГТ відзначається патологічний перебіг клімактерію з переважанням середньо-важких форм. Є роботи, де зазначено, що у пацієток з розвитком ГТ у ранньому репродуктивному віці природня менопауза наступала набагато раніше. При цьому відзначалася пряма залежність між тривалістю перебігу захворювання і віком настання менопаузи. Ймовірно дисфункція ЩЗ пов'язана з безпосереднім впливом

на фолікулярний апарат яєчників. Обговорюється можливість розвитку автоімунного ураження яєчників у жінок з ГТ [56].

ГТ – захворювання, яке повільно прогресує та часто розвивається непомітно для пацієнтів та їх оточення, ускладнена діагностика цієї патології зумовлена багатосимптомністю та схожістю симптоматики з проявами старіння організму [36]. Як відомо перебіг ГТ часто супроводжує прояви зоба у йододефіцитних регіонах і, згідно з літературними даними [25, 29], його частіше виявляють у жінок у віці від 40-60 років. Досліджено, що у репродуктивному віці ендемічний зоб з еутиреодним станом ЩЗ при переході у клімактерій змінюється ГТ у 80 % випадків [25]. При цьому має місце дисбаланс у співвідношенні ФСГ та ЛГ, а саме зменшення індексу ЛГ/ФСГ < 0,7, що є фактором ризику розвитку клімактеричного синдрому важкого ступеня. У перименопаузальному періоді спостерігаються достовірно вищі показники рівня ТТГ та пролактину у сироватці крові жінок із ендемічним зобом та ГТ, що додатково сприяє більш важкому перебігу клімактеричного синдрому [57].

У жінок у клімактерії нерідко відзначається маскування симптомів менопаузи і порушень функції ЩЗ, що створюють передумови для гіподіагностики тиреоїдної патології [58]. Схожість клінічних проявів патологічного клімаксу з симптомами характерними для ГТ, сприяло включенню до розрахунку широко використовуваного для оцінки тяжкості КС модифікованого менопаузального індексу Купермана [59] таких клінічних ознак як: набряклість, сонливість, зниження пам'яті, тахікардія в спокої, блиск в очах, збудливість, сльозливість, безсоння та інших.

Своєчасна діагностика ранніх клімактеричних порушень у жінок на етапі перименопаузи важлива медико-соціальна проблема сучасної медицини. Питання щодо тактики ведення даної категорії пацієнток із ГТ залишається відкритим. Покращення якості життя жінок і усунення проявів клімактеричних симптомів при компенсації ГТ робить актуальним вивчення даної патології у жінок перименопаузального віку.

1.2 Сучасні уявлення про стадії репродуктивного старіння. Клімактеричний синдром: патогенез, клінічні прояви

Тривалість життя є найбільш важливим індикатором суспільного здоров'я. В останні десятиліття спостерігається позитивна демографічна тенденція, яка характеризується зростанням популяції людей похилого віку і пов'язана з покращенням умов життя, станом здоров'я населення та рівнем розвитку охорони здоров'я [60-62].

Збільшення тривалості життя визначає актуальність вивчення фізіологічних і патологічних порушень, які супроводжують вікові зміни репродуктивної функції у жінок. За даними експертів ВООЗ, до 2025 року чисельність жінок у віці 60 років і більше перевищить 1 млрд. Через збільшення тривалості життя та зростання кількості ендокринної патології в популяції, зростає увага до проблем здоров'я жінок в клімактеричному періоді [4, 63].

Вік початку менопаузи не змінився за останні 100 років, хоча деякі дослідження вказують, що певні соціальні чинники та умови навколишнього середовища можуть його прискорювати, наприклад, паління (на 1,5 роки), проживання над рівнем моря вище 3500 м, голодування та ін. [64-66]. У жінок європейської популяції цей період припадає на вік 45-55 роки, з піком менопаузи у віці близько 50 років [67]. Процес старіння яєчників зі зниженням рівнів інгібіна В і появою ановуляторних циклів починається досить рано, після 35 років, і прискорюється після 40 років [68]. В даний час доведено, що до зниження секреції естрогенів яєчниками приєднується пригнічення синтезу прогестагенів і андрогенів (дегідроепіандростерона (ДГЕАС), андростендіону і тестостерону), що супроводжується активацією зворотного зв'язку і гіперпродукцією фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів (ФСГ і ЛГ). Порушення продукції всіх перерахованих вище гормонів зумовлює клінічні прояви КС [69-71].

Клімактерій – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, впродовж якого на фоні вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням менструальної функції

внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функціонування яєчників [72, 73]. У 80 % жінок клімактерій супроводжується клімактеричним (менопаузальним) синдромом – комплексом нервово-психологічних, вегетосудинних і обмінних порушень [71].

У 2001 році були розроблені рекомендації Евросимпозіуму по етапах репродуктивного старіння (Staging of Reproductive Aging Workshop, STRAW). Відповідно до системи STRAW життя жінки ділиться на 7 сегментів, включаючи менархе, репродуктивний вік і етапи пери і постменопаузи. Для характеристики кожного сегмента використовуються основні (менструальний цикл), підтримуючі (біохімічні та візуалізаційні) і описові критерії (симптоми). Репродуктивний період включає 3 стадії: ранній (-5 стадія); середній (-4 стадія) і пізній (-3 стадія). Менопаузальний перехід включає 2 стадії: ранній (-2 стадія) і пізній (-1 стадія) [74, 75].

У 2012 році опублікована допрацьована на основі останніх наукових досягнень класифікація STRAW+10. У модернізованій системі STRAW+10 стадія -3 ділиться на -3b і -3a. При стадії -3b менструальний цикл регулярний, рівень ФСГ відповідає нормальним значенням для ранньої фолікулярної фази [76]. На етапі -3a – тривалість циклу вкорочена, підвищений рівень ФСГ у ранній фолікулярній фазі. Сегменти -2, -1 і 0 відповідають ранньому переходу в менопаузу, пізньому переходу і закінченню менструального періоду. Вік природної менопаузи встановлюється ретроспективно через один рік після настання аменореї [76-78].

Уточнені критерії -2 стадії констатують вступ в ранній менопаузальний перехід з початком нерегулярних (різниця 7 днів і більше) менструальних циклів зі збереженням цієї різниці хоча б одноразово протягом 10 циклів або наявністю відсутності менструації. До факультативних критеріїв відносять підвищений і нестабільний рівень ФСГ, низькі рівні антімюллерового гормону (АМГ) і інгібіну В, зменшення кількості антральних фолікулів [76]. Пізній менопаузальний перехід (-1 стадія) починається з виникнення епізоду аменореї тривалістю 60 днів і більше. Рання постменопауза відповідно до системи STRAW+10 тепер триває 6-8 років після останньої менструації. Важливою зміною стало те, що нові критерії

STRAW+10 допустимі майже для всіх груп жінок, незалежно від віку, ІМТ, демографічних даних або способу життя [79].

Згідно з результатами 10-річних великих когортних досліджень STRAW+10 виділяють 4 періоди клімактерію: період менопаузального переходу (пременопауза) – характеризується варіабельністю менструальних циклів, починається у віці 40–45 років і закінчується з настанням менопаузи [80]. На фоні порушень менструального циклу можуть з'являтися вазомоторні та психоемоційні симптоми, відзначаються варіабельні рівні фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, зниження рівня прогестерону, інгібіну В і антимюллерового гормону; менопауза – остання самотійна менструація в житті жінки (її дата оцінюється ретроспективно через 12 місяців відсутності менструацій) [75]. Розрізняють передчасну недостатність яєчників (до 40 років), ранню менопаузу (40–45 років), своєчасну менопаузу (46–54 роки) і пізню менопаузу (від 55 років); перименопауза – включає період менопаузального переходу та 12 місяців після останньої самотійної менструації; постменопауза – період після настання менопаузи до закінчення життя жінки, в який входить: рання постменопауза, яка в більшості жінок триває протягом 5–8 років і проявляється у вигляді симптомів КС внаслідок прогресуючого підвищення рівнів фолікулостимулюючого гормону, зниження естрадіолу, інгібіну В і антимюллерового гормону; пізня постменопауза, де на перший план виходить соматичне старіння жінки, зокрема кардіоваскулярні захворювання, остеопороз і урогенітальна атрофія [81- 83].

Особлива увага клініцистами приділяється менопаузальному переходу, коли на тлі гормональних флуктуацій відбуваються порушення менструального циклу (МЦ), починаючи зі зміни його тривалості і закінчуючи останньою менструацією. Саме в цей час більшість жінок вперше відзначають зміни самопочуття, появу і прогресування КС [84].

Перименопауза є одним із найкритичніших періодів у житті жінки. Саме в цей час більшість жінок вперше відзначають зміни самопочуття, появу і прогресування клімактеричних симптомів, в той же час саме цей період життя відноситься до так званого «вікна терапевтичних можливостей», коли оптимальний

початок менопаузальної гормональної терапії (МГТ), оскільки внаслідок сповільнення швидкості природної інволюції органів-мішеней, під впливом введених ззовні естрогенів можна розраховувати на зниження ризику ішемічної хвороби серця, переломів, зумовлених постменопаузальним остеопорозом, а також хвороби Альцгеймера на 20-50 % [85, 86].

Сьогодні все частіше відзначається патологічний перебіг клімактеричного періоду (до 50 % жінок у популяції); у 65-70 % патологічний клімактерій проходить у вигляді клімактеричного синдрому. Недосконала адаптація організму до фізіологічного виключення функції яєчників призводить до розвитку КС в 35-80 % жінок [87]. При цьому більшість жінок мають супутню соматичну патологію. Встановлено, що стан здоров'я жінок пізнього репродуктивного і перименопаузального віку значно порушений: до 60 % мають екстрагенітальну патологію, у 2/3 із них ця патологія має хронічний характер, до якої приєднується вплив дефіциту естрогенів [69].

Патофізіологія «припливів» до цього часу залишається неясною. Дестабілізація роботи терморегуляторного центру, обумовлена дефіцитом естрогенів, розцінюється як основа їх розвитку. Відбувається надмірна тепловіддача внаслідок вазодилатації і потовиділення [88]. Крім того, патологічний клімакс часто проявляється різними порушеннями сну (інсомнія, обструктивні порушення дихання під час сну, фіброміалгія): від 25 до 50 % всіх жінок в періоді менопаузи пред'являють скарги пов'язані зі сном, причому в періоді постменопаузи в 3,4 рази частіше порівняно з періодом пременопаузи [89]. Формування у жінок в перименопаузі депресивних розладів визначається порушенням вегетативної регуляції, статевим деморфізмом головного мозку на тлі гормональної дестабілізації, послаблення нейропротективної дії естрогенів за рахунок зниження їх антиоксидантних і мембраностабілізуючих властивостей, ослаблення координуючої функції щодо синтезу моноамінів (серотоніну), формування мозкових функцій, включаючи настрій, моторику, біль, когнітивні процеси. Синдром обструктивного апное сну проявляється хропінням з періодичними зупинками дихання під час сну, підвищенням денної сонливості, цефалгіями,

зниженням пам'яті, уваги. Нерідко відзначаються рухові розлади сну у вигляді синдрому періодичних рухів кінцівок [90].

Зниження рівня естрогенів може сприяти розвитку дисліпідемії, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії (АГ), метаболічного синдрому, патології ЩЗ, цукрового діабету 2-го типу, жовчокам'яної хвороби, а також формуванню психосоматичних розладів [75].

Згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієток у клімактерії (2016) розрізняють три варіанти перебігу КС: типова неускладнена форма – припливи, гіпергідроз, головні болі, диссомнія, плаксивість, дратівливість; ускладнена форма – прояви КС виникають на тлі наявної соматичної патології, при цьому має місце їх взаємне обтяження; атипова форма КС – симптоадреналові кризи, бронхіальна астма, міокардіодистрофія, цукровий діабет (ЦД), що виникли в період клімаксу. В даний час актуальна класифікація, де градація менопаузальних симптомів проведена на дві групи: ранні та пізні. До ранніх симптомів віднесені вазомоторні прояви (приливи жару, гіпергідроз), психологічні (депресивні симптоми, дратівливість, порушення сну, слабкість, зниження пам'яті і концентрації уваги), загальні фізичні (астенізація, головний біль, м'язово-суглобові болі, «повзання мурашок» по шкірі), уrogenітальні і сексуальні розлади (свербіж, печіння, сухість, диспауренія, дизурія). До пізніх симптомів віднесені: метаболічні (центральне і абдомінальне відкладення жиру, інсулінорезистентність (ІР) і ризик ЦД 2 типу), серцево-судинні (дисліпідемія, атеросклероз), скелетно-м'язові (остеопенія, остеопороз, підвищення ризику переломів, саркопенія), хвороба Альцгеймера [81].

Відповідно до клінічних рекомендацій «Менопауза та клімактеричний стан у жінок» (2016), ступінь тяжкості КС рекомендується визначати за допомогою індексу Купермана – опитувальника симптомів менопаузи, що складається з 11 пунктів, і використовується у клінічних дослідженнях для визначення поширеності симптомів менопаузи та оцінки ефективності методів лікування, призначених для полегшення симптомів менопаузи. Тяжкість КС оцінюють таким чином: 1-11 балів – слабкі, 12-19 – середні, 20 – тяжкі прояви КС [90].

Дисфункція ЩЗ тісно пов'язана з клінічними прояви КС. За даними Павловської М.О. (2020), лише у третини жінок у періоді клімактерію тиреоїдний статус може не змінюється, а 40 % жінок менопаузального віку мають вузлові утворення ЩЗ та гіпотиреоз [91].

При веденні пацієнток з ГТ та КС надзвичайно важливо досягти двох основних цілей: ефективно зменшити ранні і середні менопаузальні симптоми (емоційно-психічні, вазомоторні та урогенітальні) і одночасно запобігти метаболічним порушенням, оскільки високі дози левотироксину можуть призводити до серцевих-судинних ускладнень і остеопорозу [92]. Тому у жінок зрілого віку при своєчасному виявленні гіпофункції ЩЗ необхідною умовою є адекватна корекція порушень тиреоїдними препаратами.

1.3 Роль вітаміну D в патогенезі розвитку автоімунних захворювань щитоподібної залози

Вітамін D – це стероїдна молекула, що походить з холестерину та діє через рецептор вітаміну D (РВД). В природі мало продуктів харчування містять вітамін D, який в основному синтезується в шкірі людини під впливом сонця за допомогою 7-дегідрохолестерин редуктази. Так як вітамін D засвоюється шкірою після впливу ультрафіолету, на його синтез впливають широта, сезон, спосіб життя та пігментація шкіри. Існує дві форми вітаміну D – холекальциферол (вітамін D3) та ергокальциферол (вітамін D2). 25 (ОН) D – основна циркулююча форма вітаміну D, тому оцінка 25 (ОН) D у сироватці вважається найкращим маркером для вимірювання статусу вітаміну D у всьому організмі [93].

У фізіологічних концентраціях 25 (ОН) D біологічно неактивний і повинен бути перетворений на біологічно активну форму, 1,25-дигідроксивітамін D (1,25 (ОН) 2D або кальцитріол) за допомогою протеїну 1 α -гідроксилази, який кодується CYP27B1 геном і експресується переважно в нирках. Активність ферменту 1 α -гідроксилази контролюється паратиреоїдним гормоном, вона знижується за

рахунок негативного зворотного зв'язку концентраціями кальцитріолу та зростанням фактора росту фібробластів (FGF 23) [93, 94].

Інші типи клітин, включаючи імунні клітини, також експресують 1α -гідроксилазу і здатні перетворювати неактивний 25(OH) D в активний 1,25(OH) $_2$ D будь-яким автокринним або паракринним способом без вище зазначеного зворотнього зв'язку регулювання [95].

25 (OH) D вважається найкращим показником для моніторингу рівня вітаміну D, оскільки це основна форма циркуляції вітаміну D з періодом напіввиведення 2-3 тижні. 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ не відображає статус вітаміну D, оскільки його період напіввиведення \approx 4 години, а периферичні рівні в 1000 разів нижче за 25 (OH) D [93].

Протягом тривалого часу вважалося, що основна роль вітаміну D – підтримка кальцій-фосфорного гомеостазу та збереження здоров'я кісток. Ідентифікація рецепторів до вітаміну D (РВД) на різних інсулінозалежних тканинах (включаючи печінку, скелетні м'язи та жирову тканину) довела зв'язок дефіциту вітаміну D з різними хронічними неінфекційними захворюваннями [96]. Все більше відмічається повідомлень про зв'язок між дефіцитом вітаміну D та ризиком несkeletalних розладів, таких як серцево-судинні, інфекційні захворювання та рак. Було показано, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з автоімунними захворюваннями, включаючи цукровий діабет 1 типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, розсіяний склероз, а додаткове призначення до схем лікування вітаміну D запобігає настанню або розвитку цих захворювань. У зв'язку з чим дефіцит вітаміну D став глобальною проблемою громадського здоров'я у всьому світі [97-100].

Низький рівень вітаміну D також пов'язаний зі збільшенням поширеності автоімунних захворювань ЩЗ, таких як тиреоїдит Хашимото та хвороба Грейвса [101].

Ці автоімунні захворювання є полігенними, що виникають в результаті поєднання генетичної схильності (специфічні гени ЩЗ та імуномодуючі гени) та тригерів навколишнього середовища (недостатність йоду, селену, радіація)

опромінення, паління, інфекції, стрес тощо), характеризуються лімфоцитарною інфільтрацією щитоподібної залози та виробленням специфічних аутоантитіл до щитоподібної залози [102].

Хронічний автоімунний тиреоїдит, або гіпотиреоз є опосередкованим Т-клітинами захворюванням, що характеризується дифузним зобом, наявністю АТРО) та/або АТТГ у сироватці крові, різним ступенем гіпофункції ЩЗ та внутрішньотиреоїдною інфільтрацією В і Т-лімфоцитів [103, 104].

При хворобі Грейвса (ХГ) лімфоцитарна інфільтрація є легкою і включає переважно CD4 + Т -хелперні клітини типу 2 , які індуюють вироблення антитіл, що зв'язуються рецепторами ТТГ. Це стимулює ріст і функцію фолікулярних клітин ЩЗ і призводить до гіпертиреозу, що вказує на гуморальну імунну відповідь. Таким чином, у генетично схильних осіб порушення цих імунно-ендокринних взаємодій чинниками навколишнього середовища здатне зрушити баланс між імунною відповіддю. Це призводить до аутоімунної реакції, з руйнуванням тиреоцитів та до гіперреактивної гуморальної відповіді проти рецептора ТТГ зі стимулюючими антитілами, що призводить до гіпертиреозу при ХГ [93].

Вітамін D відіграє значну роль у модуляції імунної системи, посилюючи вроджену імунну відповідь, одночасно чинячи гальмівну дію на адаптивну імунну систему. Більшість імунних клітин, включаючи Т-клітини, В-клітини та антиген-презентаційні клітини, такі як дендритні клітини та макрофаги, експресують РВД та 1 α -гідроксилазу [95, 103].

1,25(OH)2D пригнічує проліферацію В-клітин і диференціювання в плазматичні клітини, секрецію імуноглобулінів (IgG і IgM), генерацію пам'яті В-клітин, а також індукує апоптоз В-клітин. Здатність 1,25(OH)2D пригнічувати адаптивність імунної системи сприяє імунній толерантності і виявляється корисною для зменшення прогресування ряду аутоімунних захворювань [102].

У кількох клінічних дослідженнях повідомлялося про низький статус вітаміну D при АІТ або ГТ, що вказує на зв'язок між дефіцитом вітаміну D та аутоімунітетом ЩЗ [105-107]. Група дослідників повідомили, що поширеність дефіциту вітаміну D (рівень 25(OH)D < 25 нмоль/л) була значно вищою у 50

пацієнтів зі АІТ порівняно з 98 здоровими особами (72 % проти 30,6 %), а також у 28 пацієнтів з ГТ порівняно з 42 пацієнтами без патології ЩЗ (79 % проти 52 %). Також було виявлено, що дефіцит вітаміну D корелює з наявністю антитіл до пероксидази щитоподібної залози (АТПО), що підтверджує участь вітаміну D у патогенезі АІТ [105]. У іншому дослідженні було продемонстровано, що поширеність недостатності вітаміну D (рівень 25(ОН)D < 75 нмоль/л) у 161 пацієнтів з ГТ була значно вищою, ніж у 162 здорових контрольних осіб (92 % проти 63 %). Серед пацієнтів з ГТ поширеність недостатності вітаміну D, як правило, була вищою у пацієнтів з явним гіпотиреозом або субклінічним гіпотиреозом, ніж у пацієнтів з еутиреозом [108]. Турецькі вчені виявили, що рівень 25(ОН)D у сироватці пацієнтів з ГТ (180 лікованих і 180 нелікованих) був значно нижчим, ніж у 180 пацієнтів контрольної групи, і що тяжкість дефіциту вітаміну D корелювала з тривалістю ГТ, об'ємом ЩЗ та рівнем антитіл, що свідчить про потенційну роль вітаміну D у розвитку та прогресуванні ГТ [109].

Чой та співавт. проаналізували 6685 суб'єктів, які пройшли профілактичні медичні огляди, і виявили значно нижчі рівні 25(ОН)D у сироватці крові саме у жінок перименопаузального віку із АІТ, а для жінок у постменопаузі таке спостереження не було підтверджено. Дефіцит вітаміну D (<25 нмоль/л) і недостатність (25-75 нмоль/л) були значною мірою пов'язані з АІТ тільки у жінок перименопаузального віку, що свідчить про можливий зв'язок між вітаміном D та естрогеном у розвитку АІТ [106].

У популяційному обстеженні стану здоров'я, в якому взяли участь 1714 дорослих китайців, Ван та ін. також показали негативну кореляцію між рівнями 25(ОН)D та АТПО, але лише у пацієнтів жіночої статі [90].

Недавній метааналіз 20 досліджень клінічних випадків показав, що у пацієнтів зі АІТ нижчі рівні 25(ОН)D і більша ймовірність дефіциту вітаміну D порівняно з контролем [91].

Попередні дослідження продемонстрували взаємозв'язок між низьким статусом вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань ЩЗ, особливо ГТ. Однак інші дослідження не змогли продемонструвати кореляцію між низьким

рівнем вітаміну Д та наявністю аутоімунного ураження ЩЗ. Дослідники з Нідерландів показали, що дефіцит вітаміну D не пов'язаний з ранніми стадіями аутоімунітету ЩЗ [110], в той час як обстеження 1040 громадян (Нью-Делі, Індія) виявило лише слабку зворотню кореляцію між сироватковими значеннями 25(OH)D та титрами антитіл до тиреопероксидази [107].

Тому, потрібні подальші проспективні дослідження, щоб визначити, чи існує причинно-наслідковий зв'язок, та дослідити потенційне значення у терапевтичній стратегії застосування вітаміну D при лікуванні АІТ.

1.4 Клінічні аспекти недостатності та дефіциту вітаміну D в формуванні метаболічних та менопаузальних розладів у жінок

Перименопаузальний період – це перехідний період, пов'язаний з регресивним синтезом естрогенів яєчниками [73]. Прогресуюча гіпоестрогенемія спричиняє негативний вплив на якість життя молодих жінок перименопаузального віку (>45 років) через наявність та інтенсивність симптомів менопаузи (наприклад, припливи, безсоння, перепади настрою, низька самооцінка, біль у м'язах і суглобах), зміну соціальних і професійних міркувань, розлади сну, зміни конституції тіла та підвищений ризик метаболічного синдрому [111]. З початком перших проявів перименопаузи жінок турбують урогенітальні симптоми (вульвовагінальна атрофія, гіперактивний сечовий міхур, сексуальна дисфункція), м'язово-скелетні болі, підвищений ризик нейродегенеративних та серцево-судинних захворювань, а також проблеми, пов'язані зі збільшенням маси тіла, наприклад, резистентність до інсуліну та цукровий діабет 2 типу [112-114]. Крім того, спостерігається втрата м'язової сили, координації і підвищений ризик розвитку саркопенії та остеопорозу [115].

Через зниження рівня естрогену та інших гормональних змін, жінки у перименопаузі та постменопаузі особливо схильні до розвитку низького рівня вітаміну D, а також підвищеного ризику метаболічних порушень [116]. У жінок перименопаузального віку відмічається зниження здатності шкіри та нирок

виробляти активну форму вітаміну D, а також зниження всмоктування в кишечнику, що є одними з основних причин зміни метаболізму вітаміну D у даної вікової категорії [117, 118].

Дефіцит вітаміну D відіграє ключову роль у патофізіології факторів ризику менопаузальних розладів, які впливають на серцево-судинну систему, сприяють розвитку ожиріння та інсулінорезистентності, а також стимулюють ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, що викликає гіпертонію [119]. Нормальний рівень вітаміну D може мати протекторний ефект не тільки щодо остеопорозу, але й зменшувати метаболічні порушення, включаючи абдомінальне ожиріння, дисліпідемію та гіперглікемію, знижуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань [120-122].

Концентрація вітаміну D у сироватці крові може залежати від багатьох різних факторів, включаючи специфічні фактори способу життя та ті, що пов'язані з типом виконуваної роботи. Причиною цього може бути те, що жінки, які проводять більшу частину робочого дня у офісі, менше піддаються впливу сонячних променів і зазвичай мають низьку фізичну активність у робочий час [123].

У метааналізі 27 досліджень підвищений рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) сироватки крові асоціювався зі зниженням ризику розвитку МС на 20 %, зниженням захворюваності на цукровий діабет на 55 % і зменшенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) на 33 % [124-126]. У недавньому проспективному дослідженні, яке включало загальну популяцію чоловіків та жінок, автори дійшли висновку, що МС асоціюється з недостатністю вітаміну D. Однак отримані дані інтервенційних досліджень не були однозначними, щоб зробити остаточні висновки щодо впливу призначення вітаміну D на зменшення факторів ризику МС, що підтверджує необхідність проведення додаткових досліджень, для вивчення даного взаємозв'язку [127]. Ряд досліджень продемонстрували зворотній взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та метаболічними порушеннями у жінок постменопаузального віку [128-130]. Проте, кількість досліджень щодо жінок перименопаузального віку на сьогоднішній час є обмежено [131].

Раніше опубліковані епідеміологічні дослідження показали, що надмірна вага та ожиріння пов'язані зі зниженням рівня вітаміну D у сироватці крові [132-134]. Дефіцит вітаміну D і збільшення поширеності ожиріння у світі вважаються важливими проблемами громадського здоров'я. Ожиріння – це прозапальний стан, який сприяє виробленню інсулінорезистентності, яка призводить до порушень вуглеводного обміну та дисліпідемії. Дефіцит вітаміну D впливає на нормальне метаболічне функціонування жирової тканини, маючи значний вплив на підтримку метаболічного здоров'я [135].

Європейське Товариство Менопаузи та Андропаузи рекомендують вживати невелику щоденну добавку вітаміну D, починаючи з 50 років або протягом постменопаузального періоду [136]. У пацієнтів старшого віку 1 рік лікування холекальциферолом або ергостеролом (1600 МО/добу або 50 000 МО/місяць) не викликає токсичності, а рівні 25(OH)D < 30 нг/мл зберігаються у 20 % осіб. Крім того, існують різні індивідуальні реакції щодо досягнутих рівнів 25(OH)D у сироватці крові, а регулярний контроль під час лікування вітаміном D не є обов'язковим через його великий терапевтичний індекс. Рівень 25(OH)D можна визначати через 3–6 місяців для коригування рекомендованої дози [137].

Менопаузальний перехід пов'язаний із значним збільшенням ризику ССЗ до такої міри, коли у жінок постменопаузального віку частота ССЗ дорівнює або вища, ніж у чоловіків [17]. Багато вчених припускають, що підвищений ризик ССЗ пов'язаний із збільшеною частотою розвитку метаболічного синдрому (МС) під час менопаузального переходу [138, 139]. Клінічні дослідження продемонстрували, що порівняно з жінками перименопаузального віку, у жінок в постменопаузі значно частіше зустрічається вісцеральне ожиріння і МС [140]. Однак залишається незрозумілим, чи ці процеси прогресують швидше під час менопаузального переходу чи в період постменопаузи.

Метаболічний синдром (МС) – так званий синдром X, синдром інсулінорезистентності, або синдром Ревена – сукупність клінічних станів, що включає центральне/абдомінальне ожиріння, системну гіпертензію, інсулінорезистентність (або цукровий діабет 2 типу) та атерогенну дисліпідемію.

МС також зазвичай асоціюється з прогресуванням атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, гіперурикемії/подагри, хронічних захворювань нирок і обструктивним апное сну [141]. Цей синдром зустрічається приблизно у 50 % жіночого населення (старше 50 років) і асоціюється зі збільшенням смертності внаслідок ССЗ у три рази [142].

Загрозливі темпи зростання поширеності МС, асоційованого з високим серцево-судинним ризиком (ССР), визначають пильний інтерес медичної спільноти до питань його діагностики, лікування та профілактики. Цей симптомокомплекс найбільш поширений у економічно розвинених країнах, де його частота досягає 24 %. На I Міжнародному конгресі з передіабету та метаболічного синдрому, МС визначено як пандемію XXI століття [143].

У рекомендаціях різних експертних комісій з МС набір діагностичних критеріїв відрізняється. З метою уніфікації критеріїв МС у листопаді 2009 року було опубліковано попередній висновок Міжнародної федерації діабету (IDF), Національного інституту серця, легень та крові (NHLBI), Американської кардіологічної асоціації (AHA), Всесвітньої кардіологічної федерації (WHF), Міжнародного товариства атеросклерозу (IAS) та Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння (IASO). Згідно опублікованого висновку для встановлення діагнозу МС необхідна наявність трьох із п'яти наступних критеріїв: абдомінальне ожиріння (дані специфічні для окремих країн та популяцій); триацилгліцероли $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) або медикаментозна терапія гіпертриацилгліцеролемії; зниження ХС ЛПВЩ: у чоловіків: $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у жінок: $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) або медикаментозна терапія дисліпідемії; підвищений рівень АТ $\geq 130/85$ мм рт. ст. або прийом антигіпертензивної терапії пацієнтом з артеріальною гіпертензією в анамнезі; підвищений рівень глікемії натще ≥ 100 мг/дл або прийом цукрознижуючої терапії при діагностованому ЦД 2 типу. Ухвалено рішення відмовитись від пріоритету абдомінального ожиріння серед інших критеріїв МС [144].

Окрім загальновідомих уявлень про МС, була запропонована концепція «менопаузального МС» (ММС) [111]. На основі ретельного аналізу робіт, що

вивчали вплив менопаузи на чутливість до інсуліну, показники ліпідного та вуглеводного обміну, розподілу жирової тканини та систему гемостазу, а також даних про вплив замісної гормональної терапії, запропоновано додатково виділяти ММС як патогенетичний комплекс факторів ризику ССЗ у жінок (у першу чергу – ІХС), в основі якого лежить дефіцит естрогенів [145].

МС не може і не має застосовуватись у формі клінічного діагнозу; він повинен розглядатися як реморбідний стан [146]. Рекомендований орієнтир на популяційні превентивні стратегії та раннє виявлення предикторів метаболічного ризику.

При ожирінні на тлі патологічного ремоделювання адипоцитів відбувається їх інфільтрація макрофагами з подальшою ініціацією запальних реакцій та трансформації метаболічної активності жирової тканини, що дозволяє розглядати ожиріння як хронічний системний запальний процес [147]. Сьогодні ІХС розглядається з позиції імунного запалення в судинній стінці. Одним із органів мішеней системної ушкоджуючої дії прозапальних цитокінів (вільні жирні кислоти, інтерлейкін-6, ФНП, С-реактивний білок (СРБ), що синтезуються у вісцеральній жировій тканині, є печінка [148]. Будучи органом-мішенню системного запалення, вона стає подальшим активатором тканинної ІР та кардіоваскулярних подій. Ожиріння – потужний фактор, що визначає виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖБП) [149]. В даний час НАЖБП визнана одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань, оскільки синтез ХС здійснюється головним чином у печінці [150]. Гіпертригліцеридемія, що розвивається, є ліпотоксичним фактором для інсулярного апарату підшлункової залози. Прогресує кількість глікованого гемоглобіну, характеризуючи предіабет у третині випадків [151]. Регрес рівня ЛПВЩ, що мають антиатерогенну властивість, та підвищення рівня атерогенних фракцій ліпопротеїнів, також є біохімічним маркером ризику кардіоваскулярного неблагополуччя.

Однотипність патогенетичних механізмів формування порушень, що характеризують як МС, так і інволюційні зміни в організмі жінки, створюють

умови для взаємного обтяження цих станів та патологічного перебігу клімактеричного періоду. Жінки перименопаузального віку піддаються різному ризику розвитку метаболічних порушень, пов'язаних з низьким рівнем вітаміну D. Підтримуючи адекватний ендогенний статус вітаміну D, можна покращити якість життя жінок і попередити прогресування менопаузального синдрому.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Методологія та дизайн досліджень

На етапі що передував проведенню досліджень нами був проведений порівняльний аналіз офіційних обліково-звітних статистичних даних МОЗ України та Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України «Основні показники діяльності ендокринологічної служби України» стосовно поширеності та захворюваності дорослого населення на патологію ЩЗ за 7 років – із 2013 по 2019 роки.

Проведений нами аналіз свідчить про суттєве зростання загальної кількості тиреоїдної патології в цілому по Україні. Виріс не тільки обсяг, але змінилася структура ендокринологічної захворюваності. По окремих регіонах відмічається різна динаміка поширеності захворювань ЩЗ, що зумовлено різними географічними умовами та зменшенням кількості населення в Україні. ГТ – одна з частих патологій ендокринної системи. Поширеність ГТ серед населення постійно збільшується і спостерігається поступове збільшення кількості випадків розвитку даної патології. Отримані результати дозволяють нам зробити висновок про провідну роль ГТ в структурі тиреоїдної патології, що засвідчує актуальність вивчення цієї наукової проблеми.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка ступеня йодного дефіциту населення Тернопільської області за епідеміологічними критеріями у 2018-2019 роках. З метою оцінки важкості йододефіциту використовували рекомендації, визначені ВООЗ / ЮНІСЕФ / ICCIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіани екскреції йоду з сечею, рівня ТТГ [1]. Вивчення стану йодного забезпечення населення області у межах епідеміологічного дослідження проводили серед репрезентативних груп населення: 30 вагітних жінок (19-44 роки) у першому триместрі вагітності та 100 дітей (12–14 років), методом пропорційного розподілу, які проживають у місті Тернополі. Вибірка дітей для

обстеження проводилася серед школярів (50 хлопчиків та 50 дівчаток). Обстеження дітей здійснювали у Тернопільському навчально-виховному комплексі «Загальноосвітня школа I-III ступенів-медичний ліцей № 15» у складі лікаря-ендокринолога, лікаря УЗД, лаборанта. Вибірка вагітних жінок для обстеження проводилась в «Жіночій консультації міського пологового будинку» в місті Тернополі.

При виконанні роботи були дотримані основні положення міжнародних стандартів етичних норм, якості наукових досліджень та належної клінічної практики GCP (1996 р.), засад 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 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України засвідчено відповідність проведених досліджень морально-етичним нормам (протокол № 58 від 29 квітня 2020 року). У всіх випадках при залученні пацієнтів у групи досліджень було отримано інформовану згоду на включення в дослідження та проведення обстеження. При обстеженні дітей отримано письмову згоду органів місцевої влади, вчителів та батьків дітей.

Подальші наші наукові дослідження носили поетапний характер. На першому етапі нами було обстежено 146 жінок в перименопаузальному періоді з ГТ автоімунного генезу, які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері на базі Тернопільської обласної клінічної лікарні впродовж 2017-2021 рр. Детальне клініко-лабораторне обстеження проведено у всіх пацієнток під час трьох візитів до початку лікування і на фоні терапії через 3 і 6 місяців лікування.

При першому візиті всім пацієнткам проведено комплексне клініко-пара-клінічне, ультрасонографічне обстеження. Оцінка ступеня вираженості КС проводилась анкетуванням за результатами модифікованого менопаузального індексу

(ММІ) Купермана. Оцінка ЯЖ проводилась з використанням міжнародного неспецифічного опитувальника загального типу 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36).

Під час другого і третього візитів проведено вивчення основних клініко-лабораторних показників та аналіз клінічної ефективності проведеного лікування, динаміки показників ММІ, опитувальника SF-36 в групах дослідження.

2.2 Загальна характеристика обстежених груп жінок

Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України на базі Тернопільської обласної клінічної лікарні (договір про співпрацю від 23.10.2019 р.).

Дослідження виконувалися впродовж 2017–2021 рр. і є фрагментом планової комплексної 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» (номер держреєстрації 0118U000361).

Відповідно до поставленої мети і завдань розроблений план виконання всіх етапів дисертаційної роботи, вибрані об'єкти дослідження і підібраний комплекс сучасних методів дослідження.

Клінічні та біохімічні обстеження виконані в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні та міжкафедральної навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Визначення концентрації йоду проводилося у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, що входить до Міжнародної програми EQUIP та постійно проходить зовнішній контроль якості в центрі CDC Атланта (керівник – д.мед.н. Кравченко В.І.).

На початковому етапі спостереження перебували 146 жінок в перименопаузальному періоді з ГТ автоімунного генезу, які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері в Тернопільській обласній клінічній лікарні впродовж 2017-2021рр. Вік жінок становив від 43 до 54 років, середній вік – $(47,88 \pm 1,48)$ роки. Тривалість ГТ до 1 року виявлена в 37 осіб (25,3 %), більше 1 року – у 109 особи (74,7 %). Середня тривалість хвороби становила $(5,36 \pm 0,72)$ років.

Для клінічної характеристики обстежених користувалися X Міжнародною статистичною класифікацією хвороб. Діагноз гіпотиреоз автоімунного генезу встановлювали при підвищенні показників рівня ТТГ, АТПО та/або АТТГ в сироватці крові і наявності характерної ультрасонографічної картини ЩЗ.

З метою порівняння досліджуваних показників з варіантами норми обстежено 30 практично здорових жінок (ПЗЖ), віком від 44 до 50 років (середній вік $(46,5 \pm 2,5)$ років), підбір яких здійснювався із врахуванням даних анамнезу, при відсутності клінічних ознак ГТ, КС, ожиріння, за умови нормоглікемії, нормоліпідемії, регулярних менструальних циклів та при відсутності структурно-функціональних змін ЩЗ. Згідно з поставленими завданнями всю когорту обстежених розподілено по групах (рис. 2.1).

Доведено, що рівень ТТГ найбільш чутливо відображає функціональний стан ЩЗ та є тестом першого рівня для її дослідження [152]. У теперішній час загальноприйнятій референтний діапазон рівня ТТГ становить від 0,4 до 4,0 мМО/л. Проте останніми роками активно обговорюється виділення низьконормального (до 2,0 мМО/л) і високонормального (2,0–4,0 мМО/л) діапазонів рівня ТТГ, згідно яких проведено розподіл пацієнток на групи. До I групи увійшли 43 пацієнтки ($n = 43$) з рівнем ТТГ від 0,4 до 2,0 мМО/мл, що відповідало низьконормальному рівню референтного інтервалу ТТГ. Хворі отримували замісну терапію L-тироксинам у індивідуально підібраній дозі, тривалість прийому левотироксину склала від 3 місяців до 6 років, при цьому цільовий рівень ТТГ перебував в діапазоні низьконормальних значень.

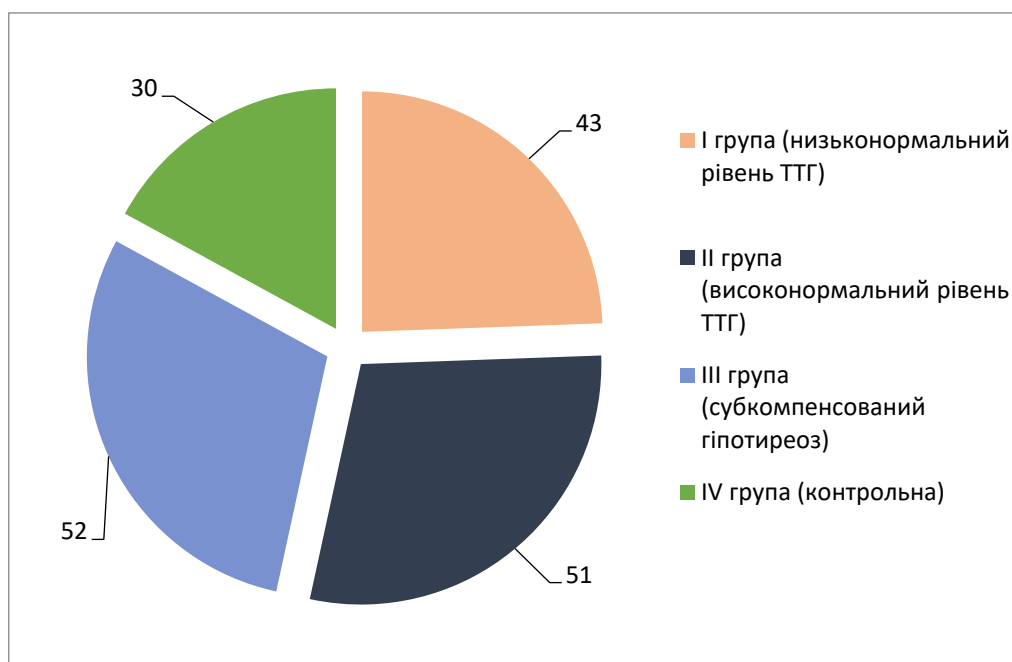


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених жінок по групах

До II групи увійшла 51 жінка ($n = 51$) з рівнем ТТГ в діапазоні 2,1–4,0 мМО/мл, що відповідало високонормальному інтервалу референтних значень. Левотироксин приймали від 6 місяців до 8 років у індивідуально підібраній дозі. III групу склали 52 жінки ($n = 52$) з субкомпенсованим ГТ із рівнем ТТГ вище 4,1 мМО/мл. Слід зазначити, що тривалість ГТ коливалась від вперше виявленого до 5 років хвороби. Тривалість захворювання в I групі склало $(5,4 \pm 2,9)$ роки, в II та III групах достовірно не розрізнялося і становило $(5,1 \pm 1,7)$ та $(3,4 \pm 1,7)$ років, $p < 0,05$.

Для встановлення взаємозв'язку метаболічних факторів ризику з вітаміном D статусом додатково основну групу, до якої входили жінки перименопаузального віку з ГТ розділили на 3 підгрупи, залежно від рівня 25(OH)D в сироватці крові. Виділили підгрупи: з достатнім рівнем забезпеченості вітаміну D ($n = 6$), з недостатністю вітаміну D ($n = 25$) та дефіцитом вітаміну D ($n = 115$).

За результатами модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана оцінено ступінь вираженості КС у жінок основної групи та виділено підгрупи жінок з КС легкого ступеня ($n = 70$) та помірного ступеня ($n = 34$).

Діагностику МС проводили відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III and ACC/AHA Guidelines (ATP-III, 2001, 2004, 2013),

Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF, 2007, 2017) та визначено його зв'язки із рівнем забезпеченості вітаміном D у жінок основної групи з ГТ. Виділено підгрупу жінок з дефіцитом вітаміну D та МС (n=54) та підгрупу з недостатністю вітаміну D і МС (n=11).

Розподіл пацієнок на групи за організацією обстеження представлено на рисунку 2.2.

2.3 Методи дослідження

Дослідження проводилось відповідно до розробленої програми обстеження з оцінкою вивчення анамнестичних даних, характеристики скарг, об'єктивного, лабораторного, інструментального дослідження кожної пацієнтки. Ці дані занесені до «Карти обстеження хворого», в якій згідно з окремими розділами була представлена картина хвороби – від анамнестичних даних і скарг до результатів клінічного обстеження. В процесі виконання роботи використовували наступні методи дослідження:

1) клініко-анамнестичне обстеження: (медичний анамнез (бесіда з пацієнткою і вивчення медичної документації; оцінка гінекологічного анамнезу; фізикальне обстеження, включаючи антропометричні дані та вимірювання АТ);

2) лабораторні методи обстеження: (біохімічний аналіз крові; гормональне обстеження; визначення в сироватці крові рівня 25(OH)D; визначення концентрації йоду у сечі);

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

4) психометричні методи: (визначення модифікованого менопаузального індексу Купермана; дослідження якості життя шляхом підрахунку балів опитувальника загального типу 36-Item Short-Form Health Survey);

5) математична та статистична обробка.

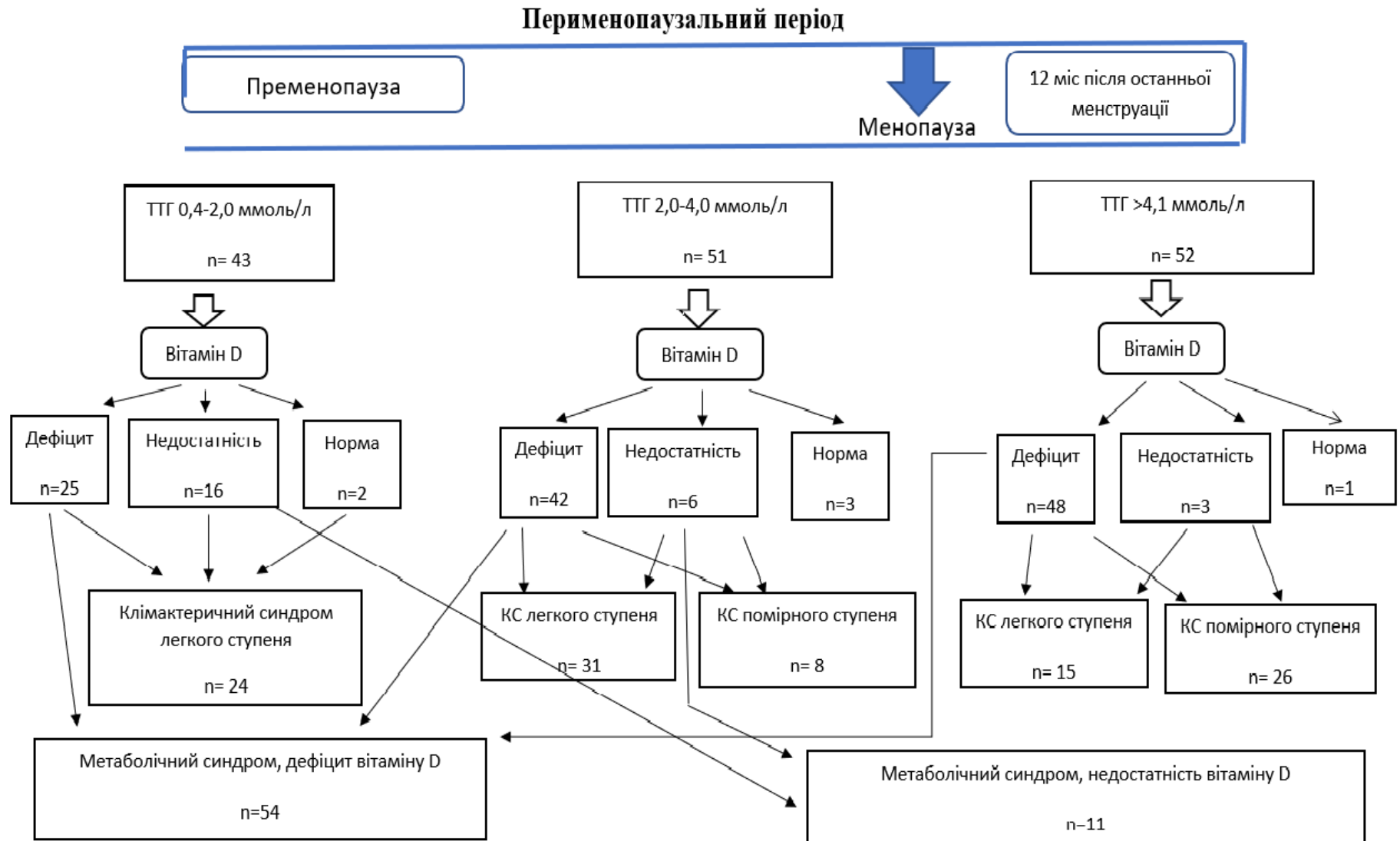


Рисунок 2.2 – Дизайн обстеження жінок

Клініко-анамнестичне обстеження.

При проведенні загальноклінічного обстеження враховували характер скарг хворих, час їх першої появи, можливий зв'язок з несприятливими ситуаціями, соціальний статус, тривалість захворювання, початок замісної терапії тиреоїдними препаратами, їх доза і тривалість прийому, спадковість (наявність захворювань ЩЗ у кровних родичів). Збирали акушерсько-гінекологічний анамнез: особливості менструального циклу та його тривалості, використуванні контрацептиви, з'ясовували загальне число попередніх вагітностей з особливостями їх перебігу і результатів, наявність супутньої гінекологічної патології, час розвитку клімактеричних порушень.

Усім обстеженим проводили антропометричні вимірювання зросту та маси тіла, і за їх результатами вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Зріст вимірювали за допомогою вертикального ростоміра (з точністю до 0,1 см), а масу тіла за допомогою медичної ваги (з точністю до 0,1 кг). ІМТ вираховували за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²) і оцінювали за критеріями ВООЗ (1999).

Додатково проводили вимірювання окружності талії (ОТ) та окружності стегон (ОС). За результатами вимірювань вираховували показники відношення ОТ/ОС та ОТ/зріст.

Відповідно до поставлених завдань дисертаційної роботи, важливим етапом в трактуванні антропометричних вимірювань, було визначення нормальної маси тіла, надмірної маси тіла чи ожиріння за критеріями ВООЗ [153], які включені в наказ МОЗ України від 22.05.2009 № 356 (в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574) «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [154]. Для жінок з нормальною масою тіла показники ІМТ знаходилися в межах 18,5-24,9 кг/м². Надмірну масу тіла встановлювали при ІМТ 25-29,9 кг/м², ожиріння встановлювали у випадках коли ІМТ був більшим 30 [153, 155, 156]. Серед обстежених жінок 72 було з надмірною масою тіла (49,3 %), 65 з ожирінням (44,5 %) та 9 (6,2 %) з нормальною масою тіла.

Підтвердження наявності абдомінального ожиріння, як одного з основних компонентів МС у жінок в перименопаузальному віці за рекомендаціями ВООЗ, окрім $IMT > 30$, проводили за показниками: ОТ, коефіцієнтами відношення ОТ/ОС та відношення ОТ/зріст [157, 158].

Вимірювання ОТ та ОС проводили за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки. ОТ вимірювали в положенні стоячи на середині відстані між пупком та мечоподібним відростком в розслабленому стані. Об'єм стегон вимірювали на рівні вертлужних западин. За критеріями Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF, 2006), з оновленнями 2020 року, ризики для здоров'я кардинально зростають, якщо у жінок ОТ є більше 80 см [159], відношення ОТ/ОС для жінок перевищує 0,85 та коефіцієнт відношення ОТ/зріст перевищує 0,54, що засвідчує наявність ожиріння [160, 161].

Вимірювання АТ проводили ртутним сфігмоманометром у спокійному стані після 5-хвилинного відпочинку вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці два рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величина АТ не різнилась більше як на 5 мм. рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. Значення показників АТ трактували відповідно до рекомендацій української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2011р.) [162].

Лабораторні методи обстеження.

Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: концентрацію глюкози у сироватці крові, рівень інсуліну, сечової кислоти, дослідження ліпідного профілю: вміст загального холестеролу (ЗХС), триацилгліцеролів (ТГ), холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для оцінки інсулінорезистентності використовували глюкозоінсуліновий параметр (індекс НОМА-IR) і відповідно до отриманих показників ліпідограми розраховували коефіцієнт атерогенності (КА). Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі Cobas 6000 за

допомогою стандартних реактивів та методик на базі сертифікованої біохімічної лабораторії Тернопільської обласної клінічної лікарні. В якості нормативних показників при аналізі лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій.

Концентрацію глюкози у сироватці крові та постпрандіальної глікемії (через 2 години після прийому їжі) визначали гексокіназним методом, рівень інсуліну – імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення глюкози в сироватці крові становили від 4,11 ммоль/л до 6,11 ммоль/л. Глюкозу в крові натще $> 5,6$ ммоль/л вважали одним з критеріїв МС, за рекомендаціями IDF [163]. Референтні значення рівня інсуліну становили від 2,6 мкОД/мл до 25 мкОД/мл.

Для проведення диференціації глікемічних порушень та встановлення порушення толерантності до глюкози проводили оральний глюкозо толерантний тест з навантаженням глюкозою. Рівень глюкози в капілярній крові визначали через 2 години після перорального прийому глюкози з розрахунку 1 г/кг маси тіла, але не більше 100 г.

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) визначали за допомогою методу рідинної іонообмінної хроматографії на аналізаторі гемоглобінів D-10 (Bio Rad, США).

Для оцінки інсулінорезистентності використовували глюкозоінсуліновий параметр Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (індекс НОМА-IR):

Індекс НОМА-IR = Рівень інсуліну (мкОД/мл) \times Глюкоза крові (ммоль/л) : 22,5

Індекс НОМА-IR, що перевищує 2,77 розцінювали як підвищений рівень інсулінорезистентності [164].

Дослідження ліпідного профілю проводили ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія). За показниками ліпідограми визначали: холестерол ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ТГ / 2,2 + ХС ЛПВЩ)) та коефіцієнт атерогенності (КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ).

Визначення рівня сечової кислоти у плазмі венозної крові проводили ферментативним колориметричним методом з використанням наборів фірми Biocon (Німеччина).

Відповідно до (AACE 2017 Guidelines (American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease) [165] результати дослідження ліпідного обміну трактували наступним чином:

а) ЗХС норма < 4,25 ммоль/л; пограничний рівень ЗХС: 4,25–4,99; високий рівень ЗХС > 5,0 ммоль/л;

б) ХС ЛПНЩ норма < 2,58 ммоль/л; пограничний рівень ХС ЛПНЩ: 2,58–3,33 ммоль/л; високий рівень ХС ЛПНЩ > 3,33 ммоль/л;

в) ТГ норма < 1,69 ммоль/л; пограничний рівень ТГ: 1,7–2,24 ммоль/л; високий рівень ТГ: 2,25–5,6 ммоль/л; дуже високий рівень ТГ $\geq 5,649$ ммоль/л;

г) ХС ЛПВЩ норма > 1,29 ммоль/л; низький рівень ХС ЛПВЩ $\leq 1,29$ ммоль/л;

д) КА – < 3 мінімальний ризик, 3–4 – несприятливий ризик, > 4 – високий ризик.

При визначенні критеріїв МС користувалися критеріями IDF [166], згідно з якими рівень ТГ вище 1,7 ммоль/л та рівень ХС ЛПВЩ менше 1,29 ммоль/л для жінок; підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще вище 5,6 ммоль/л або раніше діагностований ЦД II типу; гіперурикемія – підвищення рівня сечової кислоти (СК) понад 360 мкмоль/л у жінок, артеріальна гіпертензія – рівень систолічного АТ ≥ 130 мм рт. ст. або рівень діастолічного АТ ≥ 85 мм рт. ст. вважалися кардіометаболічними ризиками.

Крім класичної уяви про МС, що викладена в рекомендаціях IDF, запропоновано додатково виділяти менопаузальний метаболічний синдром (ММС). За даними Національного консенсусу щодо ведення пацієток в клімактерії (Health of Woman, 2016), ММС – це патогенетичний комплекс факторів ризику серцево-судинних захворювань, що формується за традиційним механізмом і відрізняється лише тим, що його розвиток ініціює естрогенний дефіцит [111].

Наявність трьох із нижче наведених критеріїв МС, а саме: абдомінального ожиріння, гіперглікемії більше за 5,6 ммоль/л, підвищення рівня ТГ, СК, зниження вмісту ХС ЛПВЩ і АГ було підставою для діагностики менопаузального метаболічного синдрому, згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієток у клімактерії, 2016 [81].

Визначення показників тиреоїдного профілю включало імунохімічне з електрохемілюмінесцентною детекцією дослідження рівня тиреотропного гормону (ТТГ, референтний інтервал 0,27-4,20 мМО/мл), вільного тироксину (FT₄, референтний інтервал 12-22 пмоль/л), вільного трийодтироніну (FT₃, референтний інтервал 1,3-3,1 нмоль/л) у плазмі крові, а також визначення концентрації антитіл до тиреопероксидази (АТПО, нормативні величини до 34 МО/мл) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ, нормативні величини до 115 МО/мл) у крові за допомогою імуноферментного аналізатора Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Всім пацієткам методом імуноферментного аналізу в периферичній венозній крові натще визначали рівні гонадотропних гормонів гіпофізу (фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину). Стероїдних гормонів яєчника (естрадіолу (Е2), прогестерону, вільного тестостерону) та гормону фолікулярного резерву яєчників – антимюллерівого гормону (АМГ) визначали радіо імуним методом. Визначення рівнів гормонів проводили на 3-6 день менструального циклу (МЦ). Для уникнення коливань вмісту гормонів протягом доби кров забирали в умовах фізіологічного спокою вранці натще, отриману при центрифугуванні сироватку зберігали у замороженому стані при – 20 °С до проведення дослідження.

Визначення рівнів гормонів проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль) з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) в динаміці дослідження (до лікування та після завершення лікувально-реабілітаційного комплексу). Використовували набори реактивів фірми «DRG Diagnostics» Німеччина, «ELECTRICS» швейцарської фірми «Hoffman la Roche». Результати

оцінювали відповідно до діапазону вимірювань, представленою в кожній тест-системі.

Для оцінки рівня забезпеченості вітаміном D проводили визначення в сироватці крові рівня 25(OH)D. Концентрація 25(OH)D найбільш достовірно відображає сумарну кількість вітаміну D, має тривалий період напіврозпаду, який становить близько 2-3 тижні [167-169].

Забір крові, для визначення рівня 25(OH)D, проводили зранку, натще, після 10-12 годинного нічного голодування. Учасники були відібрані з жовтня по травень, щоб мінімізувати сезонний вплив на рівень 25 (OH)D в сироватці крові. Для отримання сироватки проводили центрифугування впродовж 15 хвилин при 3000 об/хв. Після центрифугування сироватку об'ємом не менше 0,5 мл відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при $t (-80^{\circ} \text{C})$ до проведення дослідження. Визначення рівня вітаміну 25(OH)D проводили імуноферментний метод з використанням аналізатора Multiskan FC та тестового набору 25-OH Vitamin D ELISA (EUROIMMUN, Germany). На сьогодні це найчутливіший метод дослідження, який має широкий діапазон вимірювання (від 7,5 нмоль/л до 175 нмоль/л), високу точність (CV до 10 %), чутливість та специфічність (99,6 та 93,7 % відповідно) [170].

Оцінка дефіциту та нестачі вітаміну D проводилася відповідно до рекомендацій Міжнародного інституту медицини (Institute of Medicine), Комітету ендокринологів (Endocrine Practice Guidelines Committee) зі створення настанов із клінічної практики [171, 172] та методичних рекомендацій щодо лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн Центральної Європи [173], за якими дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (менше 20,0 нг/мл). У 2012 р. запропонована класифікація статусу вітаміну D в організмі [174]: дефіцит <20 нг/мл (50 нмоль/л); субоптимальний рівень – 20-30 нг/мл (50–75 нмоль/л); оптимальний рівень (цільовий статус) – 30-50 нг/мл (75–125 нмоль/л); високий вміст – 50-100 нг/мл (125-250 нмоль/л); небезпечний рівень – >100 нг/мл (250

нмоль/л) (табл. 2.1). Інтоксикація вітаміном D спостерігається при рівні 25(OH)D у сироватці крові понад 150 нг/мл (375 нмоль/л) [175].

Таблиця 2.1 – Рекомендовані параметри оцінки дефіциту та нестачі вітаміну D в організмі людини

D-статус	Рівень 25(OH)D у сироватці крові (нг/мл) D
Оптимальний рівень D	30 – 50 нг/мл
Нестача вітаміну D	29 – 20 нг/мл
Дефіцит вітаміну D	менше 20 нг/мл
Важкий дефіцит вітаміну D	менше 10 нг/мл
Інтоксикація вітаміном D	вище 150,0 нг/мл

Згідно з європейськими методичними рекомендаціями «Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe: Recommended vitamin D intakes in general population and groups being at risk of vitamin D deficiency» (2013), затверджено такі граничні діагностичні величини рівня 25(OH)D у сироватці крові: рівень 25(OH)D у сироватці крові нижчий за 20 нг/мл вказує на дефіцит вітаміну D та потребує медикаментозної терапії; рівень від 20 нг/мл до 30 нг/мл свідчить про субоптимальний статус вітаміну D, який потребує помірного збільшення добової дози вітаміну D; рівень від 30 до 50 нг/мл відображає оптимальний статус вітаміну D; схеми призначення й дози препаратів вітаміну D слід зберегти незмінними; рівень вищий за 50 нг/мл і до 100 нг/мл вказує на високий вміст вітаміну D; дози препаратів можна не змінювати при нижньому рівні та помірно знизити при верхній вказаній межі; рівень вищий за 100 нг/мл є небезпечним для загального стану здоров'я та потребує зниження/припинення додаткового прийому вітаміну D до тих пір, поки 25(OH)D не знизиться до цільового рівня; рівень понад 200 нг/мл вважається токсичним і потребує припинення прийому препаратів вітаміну D до досягнення цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові. Пацієнти можуть потребувати медичного втручання, корекції токсичного ефекту [176].

Визначення концентрації йоду в сечі проводилося методом «сліпого», закритого рандомізованого дослідження у разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff за методом Dunn et al. [177] в лабораторії відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, м. Київ., свідоцтво про атестацію видане на термін 06.12.2017 – 05.12.2020 № ПТ-429/13, (керівник – професор Кравченко В.І.). Результати вмісту йоду в сечі представлені в мкг/л. У реакції Sandell-Kolthoff іонізований йод каталізує відновлення чотиривалентного іона церію до тривалентного з одночасним окисненням миш'яку. Комплекс сірчаноокислого амонію з чотиривалентним церієм має жовте забарвлення, тоді як відновлений комплекс є безколірний. Швидкість зникнення жовтого забарвлення пропорційна кількості присутнього в пробі йоду.

Згідно з епідеміологічними критеріями, визначеними ВООЗ/ ЮНІСЕФ/ ICCIDD, при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду важким; при медіані йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким. Якщо медіана перевищує 100 мкг/л, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у певній популяції. При медіані йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним та забезпеченість йодом оптимальною; при медіані йодурії 200-299 мкг/л споживання йоду вважають більшим від потрібного, а забезпеченість йодом може становити незначний ризик надмірного споживання для всього населення; при медіані йодурії більше або рівне 300 мкг/л споживання йоду вважають надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я [15, 16].

За сучасними рекомендаціями Міжнародної ради з контролю ЙДЗ (ICCIDD), оптимальним рівнем йодурії у період вагітності визначено діапазон 150-230 мкг/л, споживання йоду вагітними жінками є недостатнім при медіані йодурії менше 150 мкг/л, більше потрібного при 230–499 мкг/л, а при йодурії ≥ 500 мкг/л надмірним [178].

З метою оцінки важкості йодного дефіциту використовували епідеміологічні критерії, визначені рекомендаціями ВООЗ/ЮНІСЕФ /ISSIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіани екскреції йоду з сечею (серед вагітних жінок (19-44 років) у першому триместрі вагітності та дітей 12–14 років) і неонатального скринінгу новонароджених на рівень ТТГ.

Інструментальні методи дослідження.

Функціональні дослідження пацієнтів проведені у відділенні функціональної діагностики Тернопільської обласної клінічної лікарні. Електрокардіографія хворим проводилась із застосуванням комп'ютерного кардіографічного комплексу «КардіоЛаб» (Україна), (номер – 10423230).

Визначення розмірів та структури ЩЗ проводилось з використанням ультразвукового діагностичного апарату Hitachi Aloka Medikal, SSD 1400, Японія з використанням лінійного датчика із частотою 7,5 в кабінеті ультразвукової діагностики Тернопільської обласної клінічної лікарні. Об'єм кожної частки розраховували за формулою (Brunn J., 1986): Об'єм = (Довжина x Ширина x Товщина) x 0,479; де 0,479–коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. УЗД щитоподібної залози оцінювали згідно з міжнародними нормативами при використанні УЗД у дорослих осіб та дітей [179, 180].

Збільшення ЩЗ відображає тривалий процес недостатності споживання йоду за місяці та роки. На сьогодні для оцінки об'єму ЩЗ у дітей, в епідеміологічних дослідженнях використовуються нормативи, в яких враховується площа поверхні тіла дитини за номограмою. Площу поверхні тіла розраховували за формулою: $x = \frac{\sqrt{\text{Зріст} + \text{Маса тіла}}}{3600}$.

Відповідно до нормативів МОЗ щодо співвідношення розмірів ЩЗ і площі поверхні тіла в дітей [181] встановлювали її збільшення, що вказувало на наявність зоба. Нормальні розміри ЩЗ відповідали більш сталому рівню йодного забезпечення (табл. 2.2).

У жінок зоб діагностували, якщо об'єм ЩЗ перевищував 15см³. При діагностиці вузлових утворень ЩЗ застосовувати класифікацію THIRADS [182-184]. Оцінювали форму, ехогенність, структуру, контур, капсулу, наявність

кальцинатів, кістозних порожнин, збільшення шийних лімфовузлів, орієнтацію вузла і особливості кровотоку.

Таблиця 2.2 – Верхня межа об’ємів ЩЗ (см³) у дітей відносно площі поверхні тіла (м²)

Об’єм ЩЗ хлопчики	3,3	3,8	4,2	5,0	5,7	6,6	7,6	8,6	9,9	11,2
Об’єм ЩЗ дівчатка	3,4	4,2	5,0	5,9	6,7	7,6	8,4	9,3	10,2	11,3
ППТ	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7

Психометричні методи обстеження

Пацієнткам проводилось анкетування для виявлення клімактеричних порушень та встановлення ступіню їх тяжкості та особливостей клінічного перебігу. Оцінка ступеню тяжкості клімактеричного синдрому (КС) оцінювали шляхом розрахунку модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана [70]. Визначалася бальна оцінка ступеню вираженості нейровегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних розладів до початку терапії, через 3 і 12 місяців на фоні лікування. Ступінь вираженості метаболічного, нейровегетативного та психоемоційного синдромів визначалася за 4-бальною шкалою. Кожен з окремих симптомів оцінювався в залежності від ступеня вираженості від 0 до 3 балів.

Оцінка порушень проводилась по симптомокомплексу: для нейровегетативних порушень сума до 10 балів, розглядалася як відсутність клінічних проявів; 10-20 балів – як слабкий ступінь; 21-30 балів – середній; понад 30 балів – важкий ступінь синдрому. Обмінно-ендокринні і психоемоційні порушення в межах 1-7 балів оцінювалися як слабкий ступінь; 8-14 балів – середній; понад 14 балів – важка форма захворювання (табл. 2.3).

Підрахунок балів проводився окремо по 3 групах симптомів, а також оцінювалася загальна сума балів ММІ: 12-34 бали відповідало легкому ступеню КС; 35-58 балів – середньому ступеню і більше 58 балів – важкому перебігу КС. Всі

дані фіксувалися в індивідуальні карти-опитувальники з метою подальшої статистичної обробки. При першому, другому і третьому візиті проводилася комплексна оцінка основних показників.

Таблиця 2.3 – Шкала оцінки модифікованого менопаузального індексу (ММІ)

Симптоми	Слабкий ступінь	Помірний ступінь	Важкий ступінь
Нейровегетативні	10-20	21-30	> 30
Ендокринно-метаболичні	1-7	8-14	> 14
Психоемоційні	1-7	8-14	> 14
Модифікований менопаузальний індекс (ММІ)	12-34	35-58	>58

Для оцінки ЯЖ жінок використовували міжнародний неспецифічний опитувальник загального типу SF-36, запропонований J.E. Ware (USA) в 1992 році, Бостонським Інститутом здоров'я [185,186]. Він може застосовуватися як у здорових, так і хворих людей і є «золотим» стандартом дослідження ЯЖ. Оцінку ЯЖ жінок проводили до спостереження і на фоні терапії (3 і 12 місяців).

Методика SF-36, дозволяє оцінити ЯЖ за допомогою 36 питань, об'єднаних в 8 шкал, які характеризують фізичне, психологічне і соціальне функціонування пацієнта, при цьому більш високі значення шкал відповідають більш високому рівню ЯЖ. Кожен параметр відображає суб'єктивну оцінку пацієнта свого стану за останні 4 тижні і оцінюється за шкалою від 0 до 100, де 0 – найгірший стан здоров'я, а 100 – представляє повне здоров'я. Результати представляються у вигляді оцінок в балах по 8 шкалам, які оцінюються кількісно:

а) фізичне функціонування (Physical Functioning – PF) відображає ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, хода, підйом по сходах, піднесення тягарів тощо). Низькі показники за цією шкалою свідчать, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я;

б) рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning RP) – вплив фізичного стану на можливість виконання повсякденної рольової діяльності (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники свідчать, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта;

в) інтенсивність болю (Bodily pain – BP) – її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта;

г) загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я на даний момент і перспективи лікування. Чим нижчий бал, тим нижча оцінка стану здоров'я;

д) життєва активність (Vitality – VT) – відчуття себе пацієнтом як повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомленість пацієнта, зниження життєвої активності;

ж) соціальне функціонування (Social Functioning – SF) – визначає ступінь, в якій фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність. Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування в зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану;

з) рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role- Emotional – RE) – оцінка ступеня, в якій емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, обумовлене погіршенням емоційного стану;

и) психічне здоров'я (Mental Health – MH) – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя.

Шкали групуються у показники фізичного і психологічного компоненту здоров'я. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH), що включає шкали фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я, тоді як психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH) включає шкали психічне здоров'я; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; соціальне функціонування і життєва активність.

Проте, в загальних анкетах, до прикладу SF-36, до уваги не береться специфіка конкретного захворювання, тому більш повну інформацію про стан здоров'я та ЯЖ допомагають отримати спеціальні опитувальники.

Методи статистичного аналізу результатів дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – «Microsoft Excel» та пакету статистичних програм «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. Величини досліджених показників представлені у вигляді середніх величин і їх стандартної помилки ($M \pm m$); частота виявлених ознак представлена в % із стандартною помилкою частки (s_p). Для якісних ознак визначали розподіл результатів, n (%). Порівняння якісних ознак проводили за критерієм χ^2 -квадрат (точним критерієм Фішера при малому числі спостережень за окремими групами). У випадку відхилення від нормальності розподілу дані подавали як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів. Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t -критерію Стьюдента, критерія Вілкоксона для парних порівнянь та критерій Манна-Уїтні для порівнянь між групами. Для порівняння незалежних вибірок у випадку відсутності ознак нормального розподілу використовували непараметричний U -критерій Манна-Уїтні. Достовірними вважали відмінності між групами порівняння при $p < 0,05$.

Для встановлення залежності між отриманими величинами при правильному розподілі проводили визначення коефіцієнта кореляції Пірсона, а при неправильному розподілі коефіцієнта кореляції Спірмена. Оцінювали напрям

(прямий, зворотний) та силу взаємозв'язку. При значеннях коефіцієнта кореляції від 0,0 до 0,29 силу зв'язку вважали слабкою, від 0,30 до 0,69 – середньої сили, від 0,70 до 0,99 – сильною.

Для побудови прогностичної моделі використовували логістичній регресійний аналіз. З метою встановлення факторів, які впливають на розвиток клімактеричного та метаболічного синдрому проводився аналіз впливу незалежних предикторів із застосуванням множинного регресійного аналізу, який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику в номінальній, порядковій або кількісній шкалі визначити їх імовірний вплив на розвиток клімактеричних та метаболічних порушень у жінок. 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

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТИРЕОЇДНОЇ ПАТОЛОГІЇ СЕРЕД ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ

3.1 Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення Тернопільського регіону за 2013-2017 роки

Патологія ендокринної системи посідає провідне місце у структурі загальної захворюваності населення. За останні роки рівень ендокринологічних захворювань має тенденцію до зростання як в усьому світі, так і в нашій державі [1-2, 5]. Відзначається зростання числа хворих на різні ендокринопатії, найбільш поширені серед них – захворювання ЩЗ та цукровий діабет.

Нами проведено порівняльний аналіз офіційних обліково-звітних статистичних даних МОЗ України та Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України «Основні показники діяльності ендокринологічної служби України» стосовно поширеності та захворюваності дорослого населення на патологію ЩЗ за 2013-2017 роки [22]. Вивчено показники поширеності не злоякісної тиреоїдної патології в Тернопільській області за 2013-2017 роки згідно даних щорічного звіту «Про надання ендокринологічної допомоги дорослому населенню» ендокринологічної служби Тернопільської області. Статистична обробка даних проводилась за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel.

У структурі захворювань ЩЗ, що входять до офіційної статистики, виділяють дифузний еутиреоїдний зоб, вузловий зоб, тиреотоксикоз, гіпотиреоз та тиреоїдити. Аналіз офіційних статистичних даних виявив значну поширеність ендокринних захворювань, оцінюючи поширеність патології ЩЗ по Тернопільській області та по Україні в цілому, слід зазначити, що за 2013 по 2017 роки не тільки виріс обсяг тиреоїдної патології загалом, але й змінилася її структура (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Поширеність патології щитоподібної залози серед дорослого населення за роками (на 100 000 населення) по Тернопільській області та Україні в цілому

Хвороби	регіон/область	2014	2015	2016	2017
Дифузний зоб I ступеня	Україна	1 287,8	1283,3	1 246,6	1271,3
	Тернопільська	1 180,2	1326,1	1 300,1	1283,3
Дифузний зоб II ступеня	Україна	443,6	447,5	445,3	441,3
	Тернопільська	608,4	645,9	649,0	627,5
Вузловий зоб	Україна	766,4	817,6	855,3	891,5
	Тернопільська	523,4	579,1	612,0	647,3
Гіпотиреоз	Україна	251,6	268,2	282,3	302,8
	Тернопільська	254,3	292,8	318,4	348,6
Післяопераційний гіпотиреоз	Україна	213,1	234,5	234,3	246,9
	Тернопільська	130,	120,0	137,9	147,5
Тиреотоксикоз	Україна	144,9	150,5	154,4	158,1
	Тернопільська	165,6	174,1	177,2	177,9
Тиреоїдит	Україна	465,3	493,2	543,7	520,7
	Тернопільська	140,8	193,4	269,2	226,7

Найпоширенішою патологією ЩЗ по Україні на сьогодні залишається дифузний та вузловий зоб. Кількість зареєстрованих хворих на зоб по Україні вимірюється сотнями тисяч хворих. Основною причиною зоба є недостатність йоду в харчуванні населення, безпосередній або опосередкований вплив різних негативних, у тому числі екологічних чинників [5, 22]. Саме незбалансованість мікроелементного і вітамінного складу раціону харчування населення на тлі погіршення екологічної ситуації та недостатньої ефективності профілактичних заходів на державному рівні зумовлюють розвиток захворювань ЩЗ.

Ілюстрацією цього є показники поширеності зоба I та II-III ступенів за 2014 та 2017 роки в різних регіонах України, за виключенням інформації з АР Крим та м. Севастополь, з а також з регіонів зони АТО (рис. 3.1).

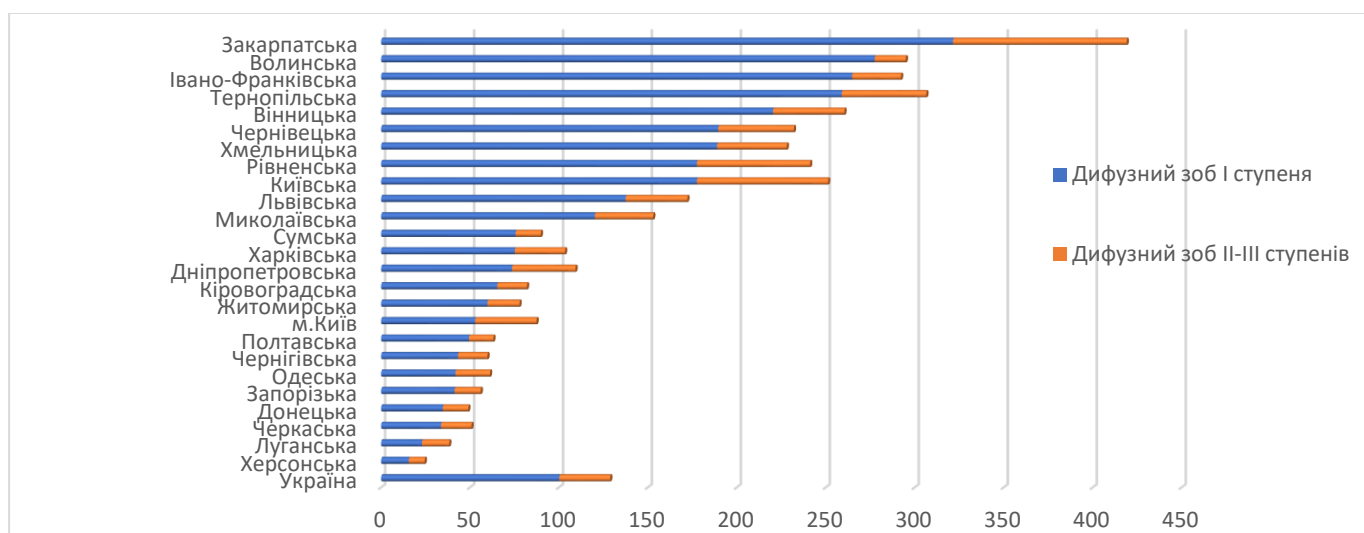
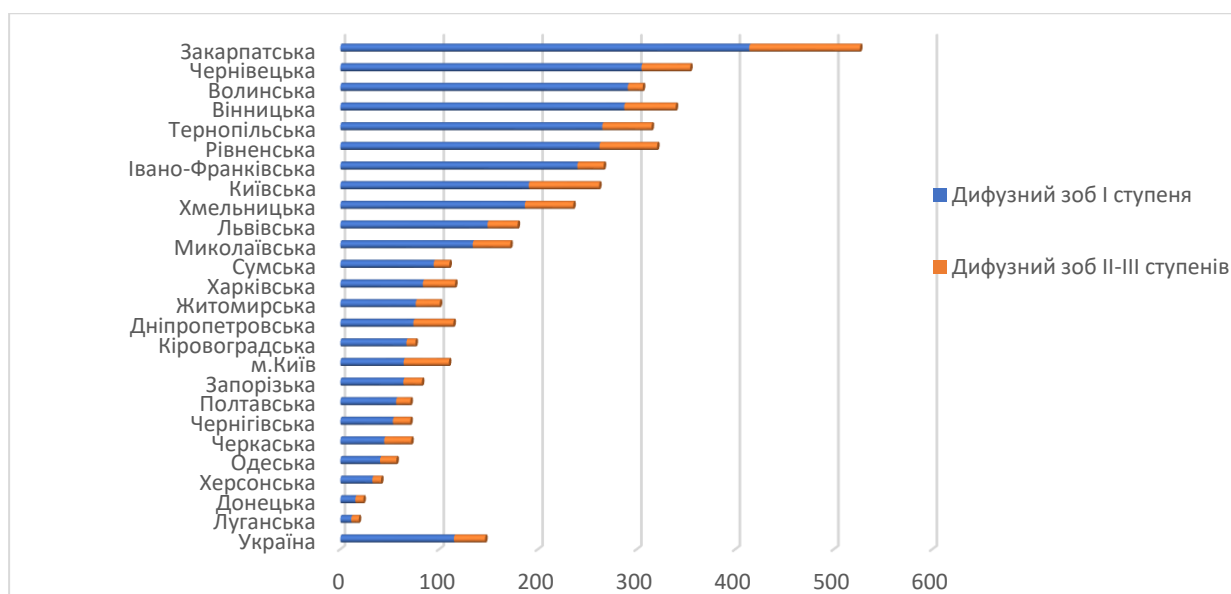


Рисунок 3.1 – Поширеність по Україні дифузного зоба I та II-III ступенів за 2014 та 2017 роки (на 100 000 населення)

Оцінюючи загальну кількість зареєстрованих хворих по Україні на зоб, спостерігається тенденція до зниження показника захворюваності дифузного зоба I ступеня. Число нових випадків у 2014 році становило 48 649, а в 2017 році – 34 861. Протягом 5 років дифузний зоб II-III ступенів теж мав тенденцію до незначного зниження, так у 2014 році поширеність становила 156 613 випадків, а у 2017 році – 153 556 випадків, що в перерахунку на 100 000 населення становить 31,5 та 28,6 нових випадків. Ці дані реально відтворюють позитивну динаміку профілактичної роботи та освітньо-інформаційної обізнаності населення по Україні, щодо зниження захворювань ЩЗ.

Слід відзначити, що рівень зоба у більшості областей західного регіону вищий за середньодержавні показники та показники північно-східних областей України. По Тернопільській області спостерігається тенденція до зростання поширеності зоба I ступеня за останні роки – 2 218 (2013 рік) та 2 225 (2017 рік), що в перерахунку на 100 000 населення становить 256,5 та 259,0 вперше виявлених нових випадків захворювання. Це пов'язано зі збільшенням захворюваності населення західних областей на тиреопатологію, як наслідок ендемічності цих регіонів по йододефіциту.

Аналізуючи поширеність вузлового зоба серед дорослого населення України, відмічається зростання цієї патології з кожним роком. За результатами статистичних даних з 2013 року почали фіксувати тенденцію до збільшення вузлового зоба серед жителів України та Тернопільської області зокрема. Кількість хворих збільшується щорічно майже на 10 %. Причиною такого зростання частоти випадків вузлового зоба в Україні є наслідки аварії на ЧАЕС, а також негативний стан довкілля в зв'язку з природним дефіцитом йоду, селену та інших мікроелементів. Наявні високі показники захворюваності на доброякісні новоутворення ЩЗ по Україні, у 2013 році було вперше виявлено 28 850 хворих на вузловий зоб (показник захворюваності становив 81,7 на 100 тис. нас.), у 2015 році – 29 982 хворих (83,6 на 100 тис. нас.), у 2016 році – 30 012 хворих (87,5 на 100 тис. нас.), за 2017 рік 33 721 хворих (90,2 на 100 тис. нас.). Діагностика вузлового зоба суттєво покращилась за останні роки за рахунок сучасних ультразвукових досліджень, що вказує на загальне зростання захворювання. Офіційні дані щодо кількості хворих на вузловий зоб по Тернопільській області подані на рис.3.2.

Показники поширеності вузлового зоба серед дорослого населення в Тернопільському регіоні протягом 2013-2017 років мали тенденцію до прогресування захворювання (рис. 3.2). Так, у 2013 році було вперше виявлено 4 540 хворих на вузловий зоб (показник захворюваності становив 49,6 на 100 тис. нас.), у 2015 році – 5 001 хворих (56,7 на 100 тис. нас.), у 2016 році – 5 544 хворих (57,2 на 100 тис. нас.), за 2017 рік – 5 712 хворих (58,6 на 100 тис. нас.).

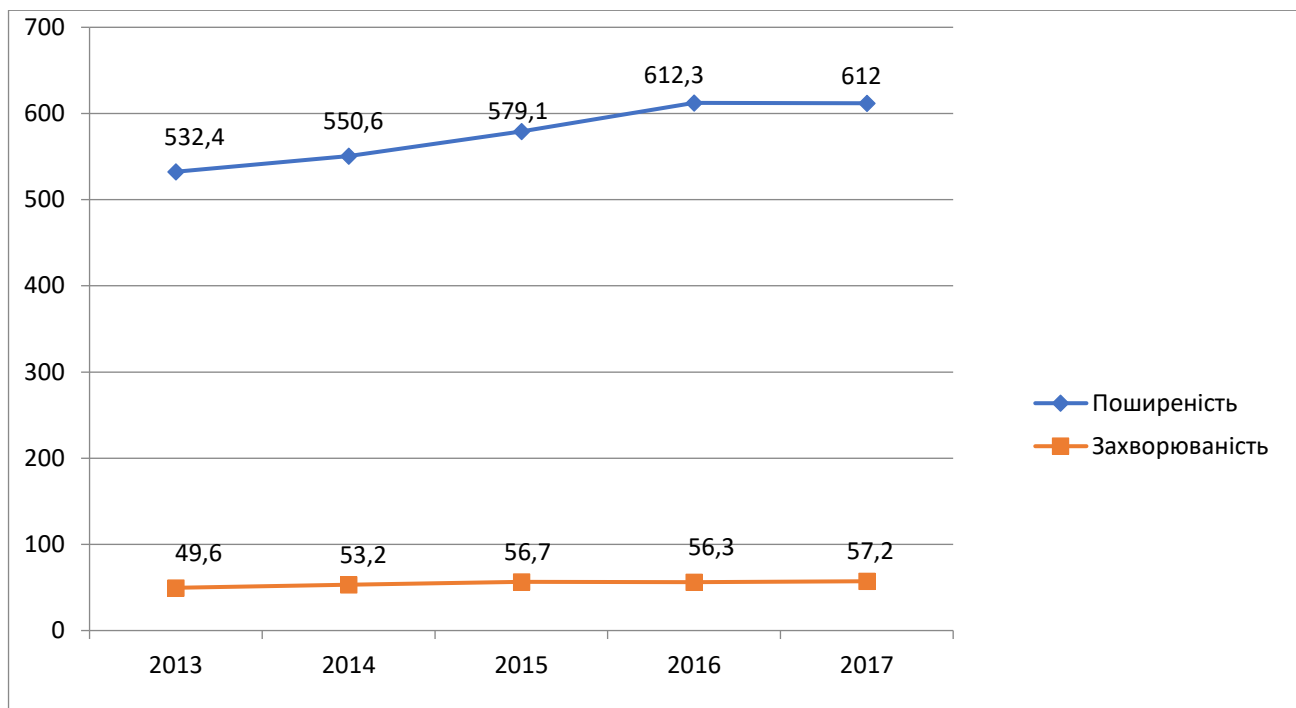


Рисунок 3.2 – Поширеність та захворюваність на вузловий зоб серед дорослого населення Тернопільської області за роками

Порівняно з іншою патологією ЩЗ, тиреотоксикоз трапляється значно рідше, але кількість випадків також вимірюється десятками тисяч хворих по Україні. Поширеність тиреотоксикозу за 2013 рік становила 144,9 на 100 тис. населення, а захворюваність на тиреотоксикоз становила 13,8 випадків на 100 тис. населення. У 2015 році поширеність становила 150,5 на 100 тис. населення, а захворюваність діагностувалась у 16,4 випадків на 100 тис. населення. У 2017 році поширеність тиреотоксикозу становила 154,4 і в 2019 році – 158,1 на 100 тис. населення. Захворюваність по Україні на цю нозологію також поступово зростає, число нових випадків тиреотоксикозу в 2013 році становило 4 999, а в 2017 році – 6 027 на 100 тис. населення. По Тернопільському регіоні теж спостерігалось збільшення поширеності та захворюваності на гіпертиреоз (рис. 3.3).

За останні роки стрімко зростає поширеність тиреоїдитів на території України. Під цим діагнозом об'єднано гострі, підгострі, хронічні тиреоїдити та автоімунні тиреоїдити. Зазначимо, що у 2013 році поширеність становила 16 330 випадків тиреоїдиту, а у 2017 р. – 18 403 випадків, що в перерахунку на 100 тис. населення становить 37,0 та 49,2 нових випадків. Аналіз показників поширеності

та захворюваності на тиреоїдити по Тернопільській області показав також тенденцію до зростання (рис. 3.4). Так, за 2013 рік поширеність становила 26,1 а в 2017 році – 40,6 нових випадків захворюваності.

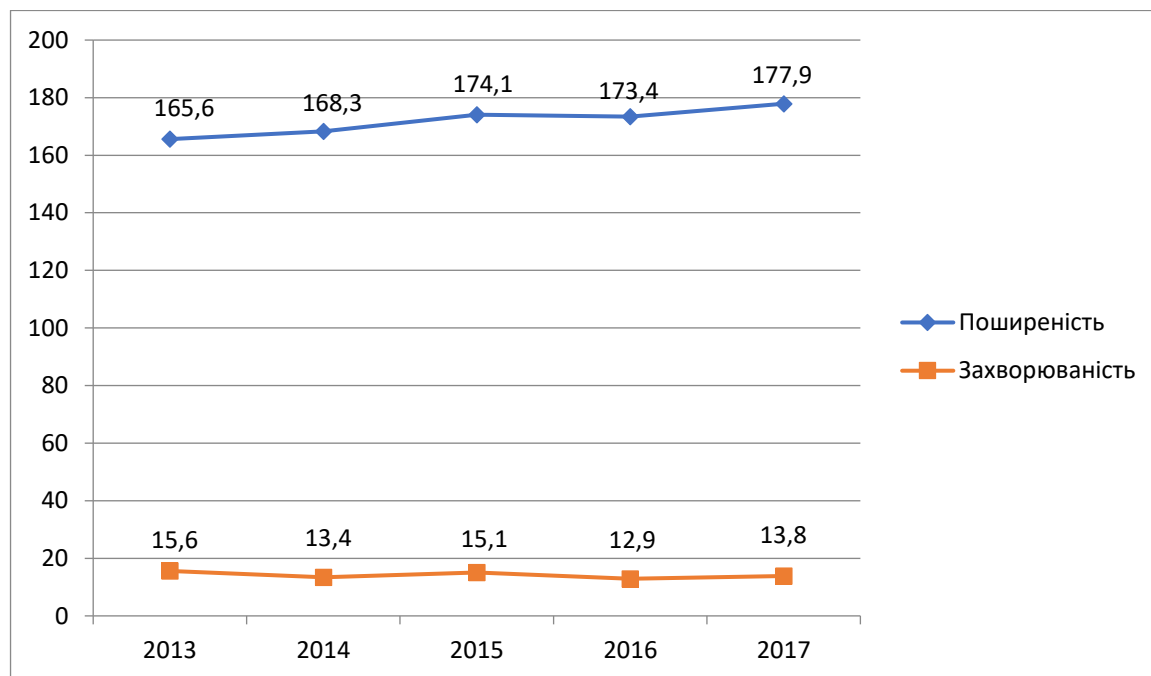


Рисунок 3.3 – Поширеність та захворюваність на тиреотоксикоз серед дорослого населення Тернопільської області за роками

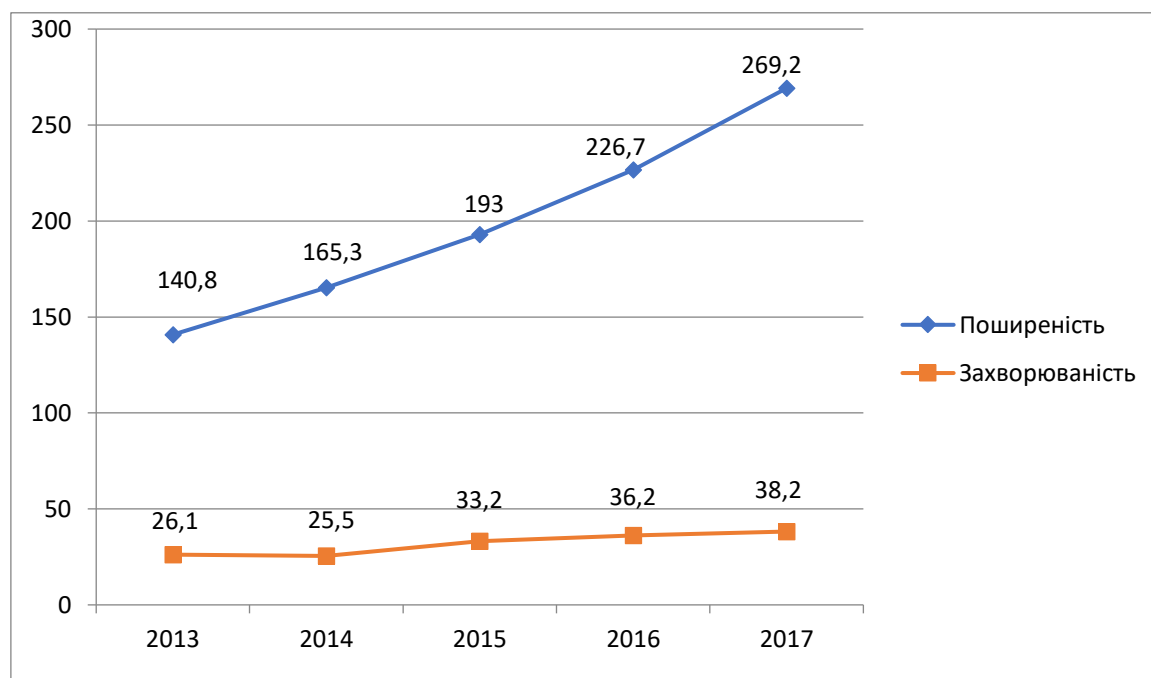


Рисунок 3.4 – Поширеність та захворюваність тиреоїдитів серед дорослого населення Тернопільської області за роками

ГТ – одна з найчастіших патологій ендокринної системи, що викликана дефіцитом тиреоїдних гормонів або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Станом на 01.01.2018 року в Україні зареєстровано понад 105 тис. хворих на ГТ. Поширеність ГТ серед населення Тернопільської області постійно збільшується і спостерігається поступове збільшення кількості випадків розвитку патології. Поширеність набутого ГТ за 2013 рік становила 209,7 на 100 тис. населення, а захворюваність становила 17,6 випадків на 100 тис. населення. У 2015 році поширеність становила 254,3 на 100 тис. населення, а захворюваність діагностувалась у 26,7 випадків на 100 тис. населення.

У 2016 році поширеність ГТ становила 292,8, в 2017 році – 348,6 на 100 тис. населення, а захворюваність діагностувалась у 30,9 випадках і зростає до 32,6 випадків на 100 тис. населення (рис. 3.5).

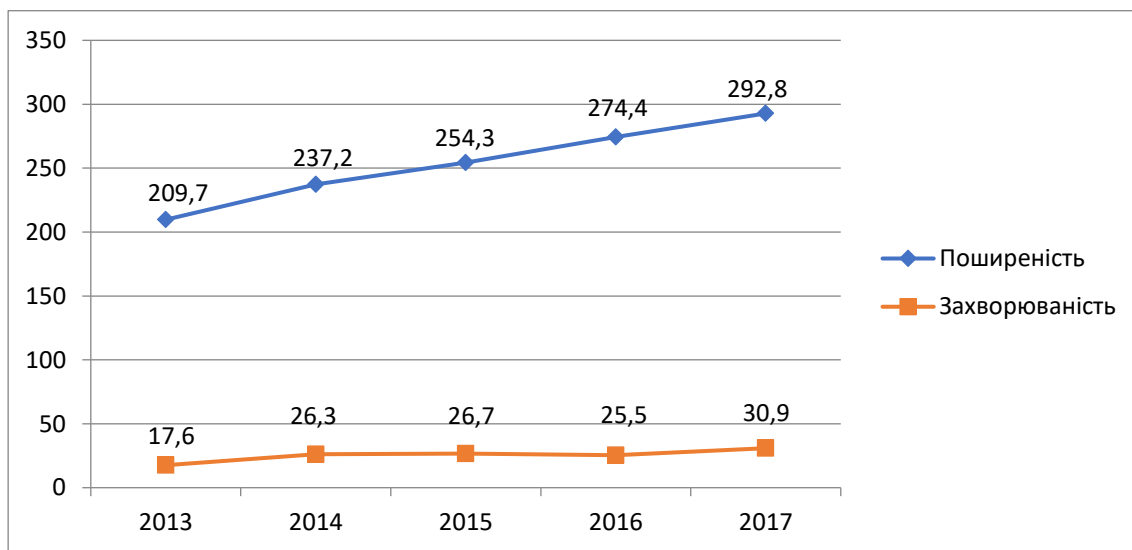


Рисунок 3.5 – Поширеність та захворюваність на набутий гіпотиреоз серед дорослого населення Тернопільської області за роками

Характеризуючи ГТ як результат розвитку інших захворювань, необхідно пам'ятати, що значний внесок у зростанні кількості випадків цієї патології вносять оперативні втручання на ЩЗ. Основною причиною для таких операцій є рак ЩЗ, вузловий зоб, тиреотоксикоз. Усього внаслідок оперативних втручань протягом 2017 року зареєстровано 85 915 випадків ГТ по Україні (рис. 3.6).

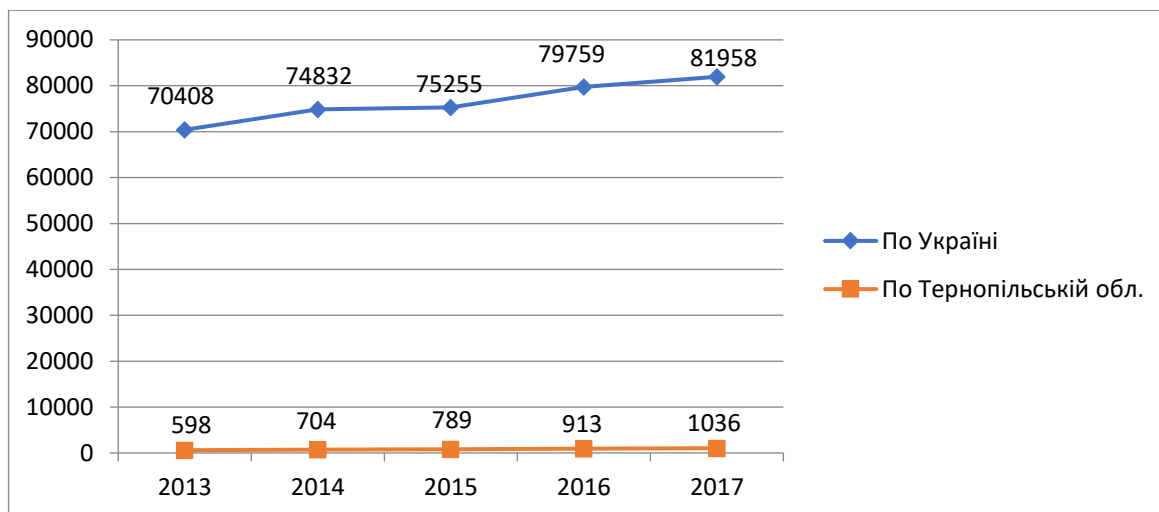


Рисунок 3.6 – Кількість випадків післяопераційного гіпотиреозу серед дорослого населення України і Тернопільської області у 2013 -2017 рр. (абс. кількість)

Представлені результати захворюваності та поширеності захворювань ЩЗ вказують на тенденцію до зростання тиреоїдної патології серед дорослого населення України та Тернопільської області. Статистичний звіт диктує необхідність прийняття обґрунтованих рішень на державному рівні, щодо розробки профілактичних та оздоровчих заходів серед дорослого населення залежно від регіональних особливостей.

3.2 Оцінка ступеня йодного дефіциту в Тернопільському регіоні

У процесі виконання даної роботи була проведена оцінка ступеня важкості ЙД населення Тернопільської області за епідеміологічними критеріями. З метою оцінки важкості йодного дефіциту використовували епідеміологічні критерії, визначені рекомендаціями ВООЗ/ЮНІСЕФ/ICCIDD: частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіани екскреції йоду з сечею (серед вагітних жінок у першому триместрі вагітності та дітей віком 12–14 років) і неонатального скринінгу новонароджених на рівень ТТГ. Для кожного з цих критеріїв позначені межі, розроблені епідеміологічні рамки досліджень які використовують для визначення ступенів ЙД [16].

Вивчення стану йодного забезпечення населення області у межах епідеміологічного дослідження проводили серед репрезентативних груп населення: вагітних жінок (19-44 роки) у першому триместрі вагітності та дітей 12–14 років, методом пропорційного розподілу, які проживають у місті Тернополі. Вибірка дітей для обстеження проводилася серед школярів (50 хлопчиків та 50 дівчаток). Обстеження дітей здійснювали у Тернопільському навчально-виховному комплексі «Загальноосвітня школа I-III ступенів-медичний ліцей № 15» у складі лікаря-ендокринолога, лікаря УЗД, лаборанта. Вибірка вагітних жінок для обстеження проводилася в "Жіночій консультації міського пологового будинку" в місті Тернополі (30 жінок), після одержання висновку етичної комісії та їх письмової згоди.

Для оцінки ступеня вираження ЙД були використані такі методи: антропометричні (ріст, маса тіла); пальпаторне та ехографічне обстеження ЩЗ (за допомогою апарату УЗД – «Samsung medison r3» із лінійним датчиком з частотою 7,5 мГц); визначення концентрації йоду проводилося у разових порціях сечі за допомогою церій-арсенітного методу Sandell-Koltoff в модифікації Dunn у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, що входить до Міжнародної програми EQUIP та постійно проходить зовнішній контроль якості в центрі CDC Атланта (керівник – д.мед.н. Кравченко В.І.). Проведено аналіз пренатального скринінгу новонароджених на ГТ за офіційними обліково-звітними даними медико-генетичного центру Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні.

Найбільш важливим епідеміологічним показником поширеності й тяжкості йододефіцитних захворювань є частота виявлення зоба. Дефіцит йодного забезпечення вважається доведеним, якщо частота зоба перевищує 5 % обстежених дітей, згідно з критеріями ВООЗ/ ICCIDD (2007) [15]. Метод пальпації дозволив оцінити розміри ЩЗ, ступінь її збільшення та наявність вузлів. Нами визначено методом пальпації збільшення ЩЗ I ступеня у 15 % та II ступеня у 9 % усіх обстежених дітей. Для виявлення ознак йододефіциту проводилось визначення структури і розмірів ЩЗ з допомогою УЗД.

Збільшення ЩЗ відображає тривалий процес недостатності споживання йоду за місяці та роки. На сьогодні для оцінки об'єму ЩЗ у дітей, в епідеміологічних дослідженнях використовуються нормативи, в яких враховується площа поверхні тіла дитини за номограмою. Відповідно до нормативів МОЗ щодо співвідношення розмірів ЩЗ і площі поверхні тіла в дітей {Formatting Citation} встановлювали її збільшення, що вказувало на наявність зоба. Нормальні розміри ЩЗ відповідали більш сталому рівню йодного забезпечення.

Порівняння показників об'єму ЩЗ у дітей за статтю достовірних відмінностей не виявило. Середній об'єм ЩЗ дітей віком 12 років становив $(6,21 \pm 0,26)$ см³, дітей віком 13 років – $(6,74 \pm 0,3)$ см³ ($p < 0,001$), помітної різниці в об'ємах ЩЗ у дітей віком 12 і 13 років не відмічали, не виявлено патологічних змін у структурі ЩЗ у дітей за результатами УЗД.

Відмічалось зростання середніх показників об'єму ЩЗ у дітей при збільшенні площі поверхні тіла. За антропометричними даними виявлено певну частку (32 %) дітей із підвищеною масою тіла і високим зростом в обох групах. Для оцінки відповідності розмірів ЩЗ у таких дітей використовували верхню межу об'ємів ЩЗ відносно площі поверхні тіла. Порівняння отриманих результатів показало, що в 22 дівчаток та 16 хлопчиків було перевищення розмірів ЩЗ відносно площі поверхні тіла. Збільшення розмірів ЩЗ понад норму були виявлені без додаткових структурних змін УЗД (вузлів, кіст, новоутворень та зміни ехоструктури залози).

Аналіз результатів УЗД показав збільшення розмірів ЩЗ у третини обстежених дітей. В загальному підрахунку частота випадків зоба, за результатами УЗД у школярів досягла 38 %, що ретроспективно свідчило про важкий ступінь ЙД. Збільшення ЩЗ серед дівчаток зафіксовано частіше, ніж серед хлопчиків.

Згідно з міжнародними нормативами, при використанні оцінки УЗД ЩЗ у вагітних жінок зоб діагностувався, якщо об'єм ЩЗ перевищував 18 см³, розрахунок об'єму часток проводили за формулою розрахунку об'єму еліпсоїда. Об'єм кожної частки розраховували за формулою (Brunn J., 1986): Об'єм = (Довжина x Ширина x Товщина) x 0,479; де 0,479–коефіцієнт поправки на еліпсоїдність. УЗД

щитоподібної залози оцінювали згідно з міжнародними нормативами при використанні УЗД у дорослих осіб та дітей [180, 183].

За результатами УЗД щитоподібної залози вагітних жінок у першому триместрі було встановлено збільшення її об'єму (понад 18 мл) у 36 % обстежених. Середній об'єм ЩЗ склав $(16,5 \pm 0,7)$ см³. Згідно з отриманими нами даними у 23 % вагітних жінок у першому триместрі, показники параметрів ЩЗ перебували на верхніх значеннях варіанта норми $(18,2 \pm 1,3)$ см³. У 13 % вагітних жінок об'єм ЩЗ перебував в межах $(25,6 \pm 1,2)$ см³. За результатами УЗД у 36 % вагітних жінок діагностовано збільшення об'єму ЩЗ, Тернопільська область відноситься до регіону з важким йодним дефіцитом і ці показники слід розглядати як початкові форми ЙДЗ, що є обґрунтованим для своєчасної їх профілактики та лікування.

Отже, частота виявлення зобу в обраних референтних групах школярів за результатами ультрасонографічного обстеження ЩЗ складає 38 %, у вагітних жінок 36 %, що є характерним для ендемії важкого ступеня тяжкості в цілому по області.

Рівень йодурії відображає адекватність надходження цього мікроелемента в організм на момент вимірювання. Згідно з епідеміологічними критеріями, визначеними ВООЗ/ ЮНІСЕФ/ ICCIDD, з метою визначення та оцінки ступеню йододефіциту проводилось визначення йодурії в сечі із розрахунком медіани йодурії. Згідно з зазначеними епідеміологічними критеріями для дітей шкільного віку, при медіані йодурії менше ніж 20 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду важким; при медіані йодурії 20-49 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду помірним; при медіані йодурії 50-99 мкг/л споживання йоду вважають недостатнім, а дефіцит йоду слабким. Якщо медіана перевищує 100 мкг/л, то це засвідчує відсутність дефіциту йоду у певній популяції. При медіані йодурії 100-199 мкг/л споживання йоду вважають нормальним та забезпеченість йодом оптимальною; при медіані йодурії 200-299 мкг/л споживання йоду вважають більшим від потрібного, а забезпеченість йодом може становити незначний ризик надмірного споживання для всього населення; при медіані йодурії більше або рівне 300 мкг/л споживання йоду вважають надмірним, існує небезпека негативних наслідків для здоров'я [20, 23].

Результати наших обстежень (рис. 3.7) показали, що у 50 % обстежених дітей шкільного віку (12-14 років) концентрацію йоду в сечі в середньому становила $(163,26 \pm 28,48)$ мкг/л, що свідчить про оптимальне забезпечення дітей йодом. Недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 20 % дітей які мали загрозу виникнення ЙДЗ, із діапазоном коливань від 23,59 до 91,53 мкг/л. Легкий дефіцит йоду був виявлений у 13 % і середнього ступеня важкості у 7 % дітей, концентрацію йоду в сечі в середньому становила $(99,69 \pm 35,42)$ мкг/л.

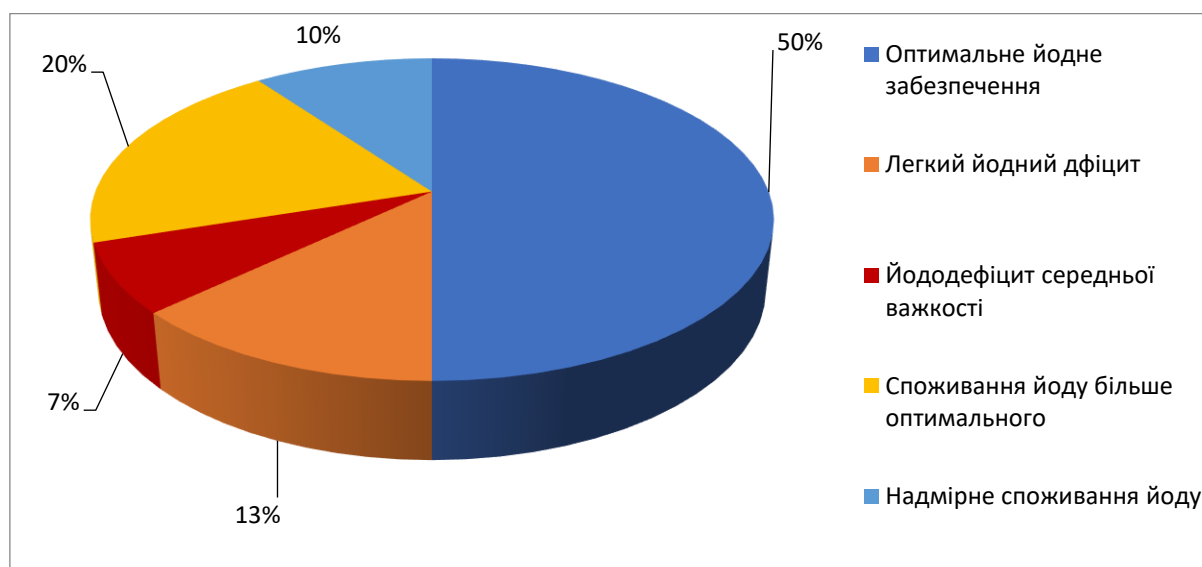


Рисунок 3.7 – Розподіл результатів йодурії школярів у %, по зонах йодної забезпеченості

Надлишкове надходження йоду в організм спостерігалось у 20 % дітей з медіаною йодурії понад 250 мкг/л. У 10 % обстежених дітей медіана йодурії коливалась в середньому $(476,01 \pm 51,43)$ мкг/л, що свідчить про небезпеку негативних наслідків (рис. 3.8).

Під час гестації в організмі вагітної, відбувається зростання ниркового кровообігу та гломерулярної фільтрації, що супроводжується додатковими втратами йоду з сечею та підвищення потреби у цьому мікронутрієнті, саме тому медіана йодурії у вагітних збільшується вдвічі.

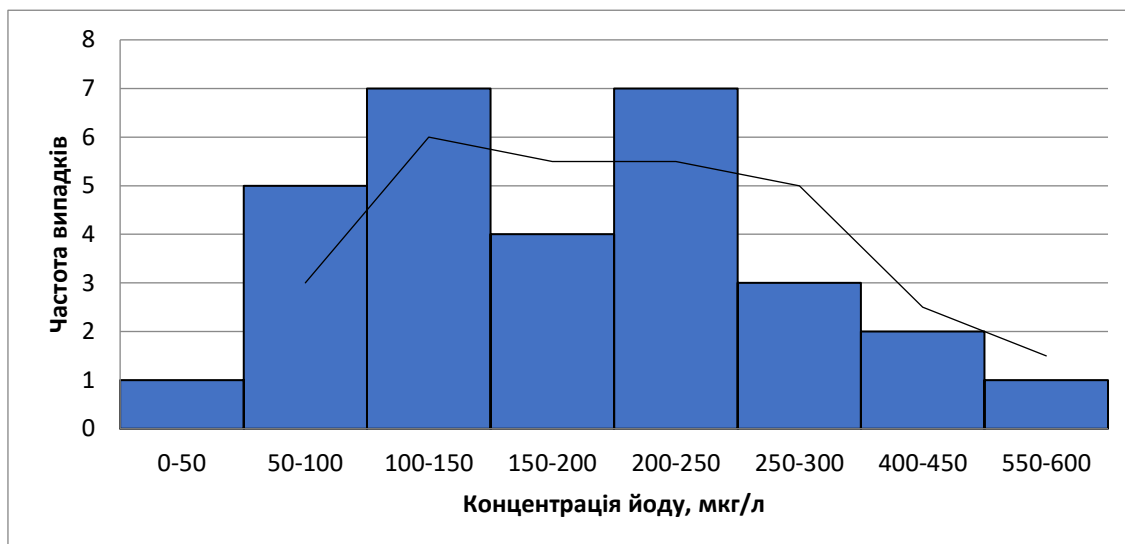


Рисунок 3.8 – Гістограма частоти випадків серед школярів в залежності від концентрації йоду в сечі

За сучасними рекомендаціями Міжнародної ради з контролю ЙДЗ (ICCIDD), оптимальним рівнем йодурії у період вагітності визначено діапазон 150-230 мкг/л, споживання йоду вагітними жінками є недостатнім при медіані йодурії менше 150 мкг/л, більше потрібного при 230–499 мкг/л, а при йодурії ≥ 500 мкг/л надмірним [12].

Недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 43,3 % обстежених вагітних, медіана йодурії становила в середньому склала $(81,96 \pm 42,53)$ мкг/л із діапазоном коливань від 26,53 до 135,87 мкг/л. Така ситуація призводить до надмірної хронічної тиреоїдної стимуляції, гіперплазії ЩЗ та можливий негативний вплив на фізичний розвиток та стан центральної нервової системи у плода та дитини з формуванням знижених критеріїв вродженого інтелекту та розумовим відставанням на всіх етапах наступного життя (рис. 3.9).

У 26,7 % вагітних концентрація йоду в сечі відповідала нормальному інтервалу (150–230 мкг/л) і становила в середньому $(175,29 \pm 65,78)$ мкг/л. Надлишкове надходження йоду в організм, при медіані вище 230 мкг/л, було виявлене у 30 % вагітних. Із них у 10 % жінок медіана йодурії була вищою 500 мкг/л з діапазоном коливань від 682,77 до 791,03 мкг/л, що свідчить про надмірне вживання йоду (рис. 3.10).

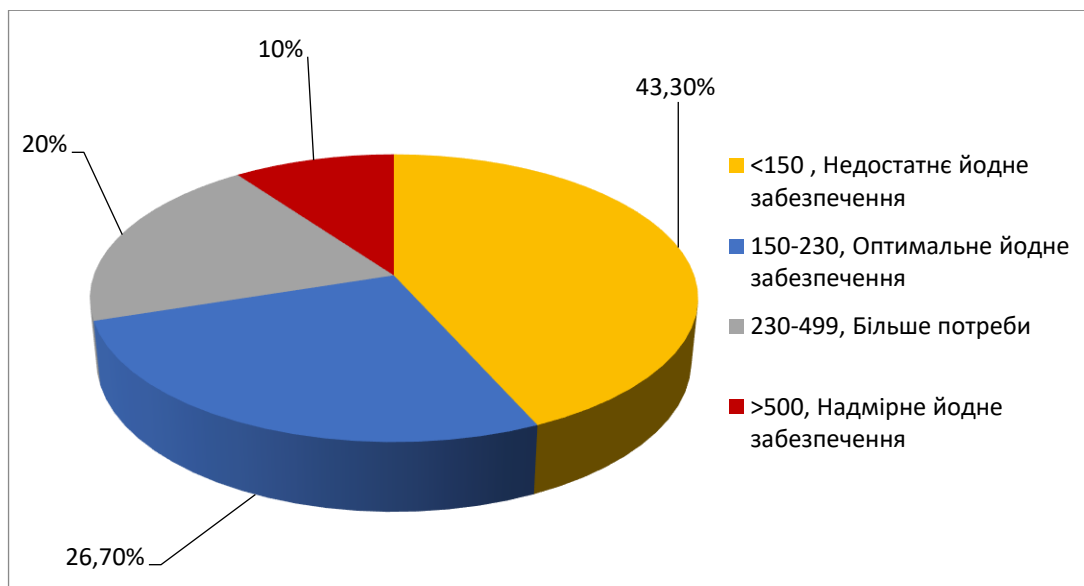


Рисунок 3. 9 – Розподіл результатів йодурії вагітних жінок у %, по зонах йодної забезпеченості

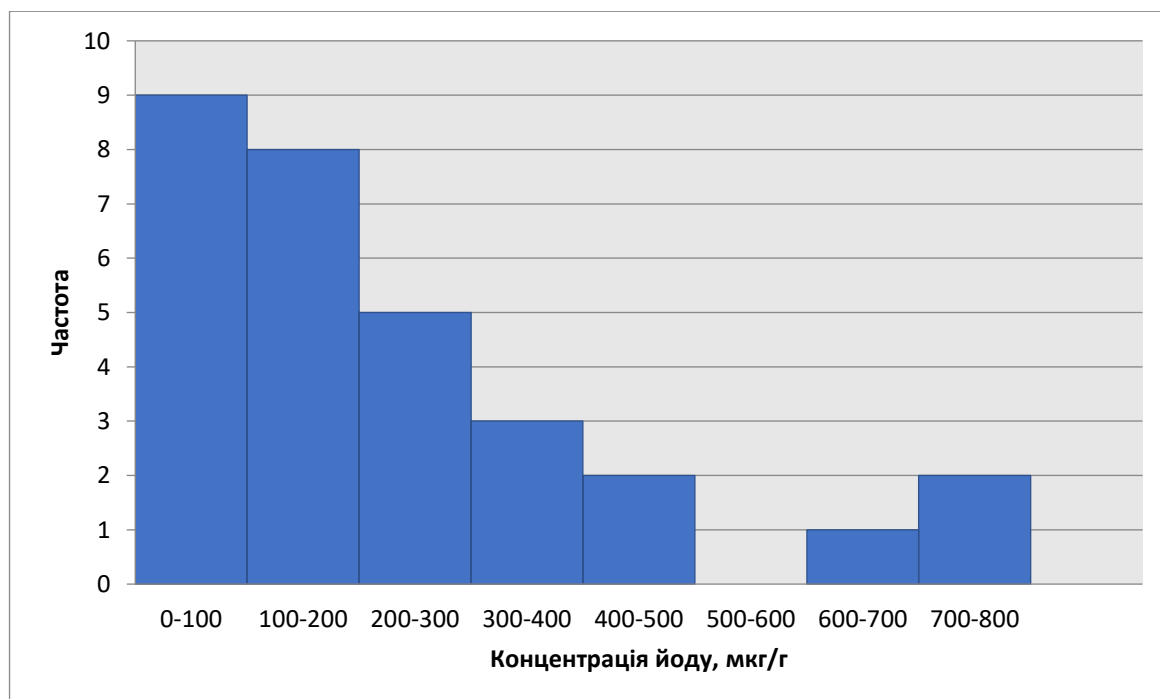


Рисунок 3.10 – Гістограма частоти випадків серед вагітних в залежності від концентрації йоду в сечі

Отже, нестача йоду в раціоні вагітних і відсутність адекватної індивідуальної йодної профілактики проявлялася низькими показниками медіани йодурії, у 43,3 % обстежених вагітних медіана йодурії становила в середньому $(81,96 \pm 42,53)$ мкг/л. У 26,7 % вагітних концентрація йоду в сечі відповідала нормальному інтервалу.

Надлишкове надходження йоду в організм було виявлене у 30 % вагітних, при медіані вище 230 мкг/л.

Проведено порівняльний аналіз офіційних обліково-звітних статистичних даних медико-генетичного центру Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні пренатального скринінгу концентрації ТТГ за 2014-2019 роки. За цей період було охоплено скринінгом 56 713 новонароджених, що склало 98,6 % від загальної кількості народжених у регіоні. Відсоток охоплення коливався в різних районах Тернопільської області від 93,1 % до 100 %.

За результатами скринінгу на ТТГ остаточний діагноз вродженого ГТ було встановлено у 11 випадках за останні п'ять років. У 2014 році підвищення рівня ТТГ (>20 мМО/л) спостерігалось у 0,5 % випадків (57/11 463), тобто реєструвався неонатальний транзиторний ГТ. Значення ТТГ у межах неонатальної гіпертиреотропіємії (5,0-20,0 мМО/л) було в 389/11 463 (3,4 %) немовлят, що за критеріями ВООЗ відповідає легкому ступеню йододефіциту. За 2015 рік неонатальний транзиторний ГТ спостерігався в 0,31 % випадків (41/13 368), а неонатальна гіпертиреотропіємія була у 2,8 % (367/13 136) немовлят. У 2016 та 2017 роках спостерігався легкий ступінь йододефіциту 4,6 % та 3,1 % випадків, неонатальна гіпертиреотропіємія була виявлена в 412/8 962 та 414/13 368 немовлят. За 2018 рік неонатальний транзиторний ГТ виявлено у 0,64 %, а неонатальна гіпертиреотропіємія спостерігалась у 362/9 784 (3,7 %) випадках. У 2019 році неонатальний транзиторний ГТ спостерігався в 0,28 % випадках (46/11 682), неонатальна гіпертиреотропіємія була діагностовано у 4,3 % (396/10 861) немовлят. Середній показник концентрації ТТГ за період 2014-2019 роки був вищим за пороговий і складав ($11,8 \pm 2,01$) мМО/л. Аналіз даних скринінгу (табл. 3.2) на ТТГ продемонстрував, що результати перевищують нормативні значення понад 5 мМО/л і вказував на помірну йодну недостатність по Тернопільському регіоні за 2014-2019 роки.

Стан йодного забезпечення у Тернопільському регіоні за даними неонатального скринінгу новонароджених на вроджений гіпотиреоз (2014-2019 роки) відповідав легкому ступеню йодної недостатності у популяції (частота

неонатальної гіпертиреотропіемії становила ($3,52 \pm 0,3$ %), середній показник концентрації ТТГ був вищим за пороговий і складав ($11,8 \pm 2,0$) мМО/л.

Таблиця 3.2 – Результати скринінгу на ТТГ новонароджених Тернопільської області за 2014-2019 роки

Роки	Кількість випадків ТТГ > 5,0 мМО/л	%	Кількість випадків ТТГ >20,0 мМО/л	%	ТТГ, мМО/мл
2014	57/11 463	0,50 %	389/11 463	3,4 %	$11,81 \pm 2,13$
2015	41/13 368	0,31 %	367/13 136	2,8 %	$12,36 \pm 1,38$
2016	23/9 656	0,24 %	412/8 962	4,6 %	$11,42 \pm 2,21$
2017	26/10 348	0,21 %	414/13 368	3,1 %	$12,31 \pm 1,59$
2018	36/12 874	0,64 %	362/9 784	3,7 %	$14,49 \pm 2,06$
2019	46/ 11 682	0,28 %	396/10 861	4,3 %	$12,04 \pm 1,42$

Таким чином, отримані епідеміологічні дані оцінки йодного забезпечення населення Тернопільського регіону виявили істотні відмінності в оцінці ступеня вираженості йодного дефіциту в дітей раннього пубертатного віку з даними вагітних жінок у першому триместрі: у дітей споживання йоду є недостатнім і діагностовано слабкий йододефіцит, у вагітних жінок – дефіцит йоду помірним, споживання йоду недостатнім. За даними неонатального скринінгу на ТТГ новонароджених ЙД відповідав легкому ступеню йодної недостатності. Аналіз досліджень підтвердив низький рівень профілактичних заходів, спрямованих на подолання ЙД у групах підвищеного ризику, до яких належать діти та жінки репродуктивного віку (у тому числі вагітні). В умовах відсутності в країні законодавчої бази для профілактики ЙД альтернативою є впровадження індивідуальної профілактики ЙДЗ.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [188-195].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ З ГІПОТИРЕОЗОМ

4.1 Порівняльна характеристика клініко-анамнестичних даних і антропометричних показників у групах обстеження жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Нами проведено комплексне обстеження 146 жінок перименопаузального віку з ГТ автоімунного генезу, які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринології та ендокринологічному диспансері в Тернопільській університетській лікарні впродовж 2017-2021 рр. Обстежені пацієнтки були розділені на три клінічні групи. I групу (n=43) склали жінки з рівнем ТТГ від 0,4 до 2,0 мМо/мл, що відповідало низьконормальному рівню референтного інтервалу ТТГ, середній рівень ТТГ становив $(1,40 \pm 0,08)$ мМо/мл, $p < 0,001$. Середній вік пацієнток становив $(46,33 \pm 0,63)$ років, $p < 0,01$. Середня тривалість захворювання $(5,4 \pm 2,9)$ роки, $p < 0,05$. До II групи увійшла 51 жінка (n = 51) з рівнем ТТГ в діапазоні 2,1 – 4,0 мМо/мл, що відповідало високонормальному інтервалу референтних значень, середній рівень ТТГ становив $(3,55 \pm 0,09)$ мМо/мл, $p < 0,001$. Тривалість захворювання $(5,1 \pm 1,7)$ роки, $p < 0,05$, середній вік становить $(48,82 \pm 0,16)$ років, $p < 0,01$. III групу склали 52 жінки (n= 52) з субкомпенсованим гіпотиреозом із рівнем ТТГ вище 4,1 мМо/мл, середній рівень ТТГ становив $(7,14 \pm 0,26)$ мМо/мл, $p < 0,01$. Тривалість ГТ коливалась від вперше виявленого до 5 років хвороби і становила $(3,4 \pm 1,7)$ роки, $p < 0,05$. Середній вік пацієнток даної групи становив $(49,37 \pm 0,56)$ років, $p < 0,01$.

Контролем слугувала група з 30 практично здорових жінок (ПЗЖ), віком від 44 до 50 років (середній вік $(46,5 \pm 2,5)$ років), підбір яких здійснювався із врахуванням даних анамнезу, при відсутності клінічних ознак ГТ та клімактеричного синдрому.

Анамнестичне вивчення соціальних, екологічних, генетичних та медико-біологічних чинників у ході обстеження пацієнок дало можливість виявити фактори ризику розвитку клімактеричних порушень для подальшого прогнозування виникнення клімактеричного синдрому у жінок з ГТ.

В процесі збору анамнезу звертали увагу на соціальну приналежність жінок (табл. 4.1). Пацієнтки з вищою освітою переважали в I та II групах спостереження і склали 36,31 % ($p < 0,001$, $n = 53$). На середню спеціальну освіту вказали 29,45 % ($n = 43$) респондентів, що говорить про більш відповідальне ставлення до свого здоров'я освічених пацієнок. Жінки з середньою освітою 23,97 % ($n = 35$) та домогосподарки 10,27 % ($n = 15$) переважали в III групі. При цьому економічна освіта була у 41,18 % ($n = 34$) пацієнок, медична у 28,71 % ($n = 21$), педагогічна у 25,36 % ($n = 18$), інше у 7,63 % ($n = 6$).

Таблиця 4.1 Соціальна характеристика обстежених жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Показник	Групи обстеження							
	контрольна група n=30		I група n=43		II група n=51		III група n=52	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Вища освіта	12	40	19	44,2 %	23	45,1 %*	11	21,2 %
Середня спеціальна освіта	8	26,7	11	25,6 %	14	27,5 %	18	34,6 %*
Середня освіта	7	23,3	8	18,6 %	11	21,6 %*	16	30,7 % **
Домогосподарки	3	10	5	11,6 %*	3	5,8 %	7	13,5 %*

Примітка. * – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ** – $p < 0,001$.

Аналізуючи умови праці (табл. 4.2) та рівень освіченості жінок ми звернули увагу, що жінки з інтелектуальним розподілом праці переважали в I та II групах і вони мали більш виражені клінічні ознаки клімактеричного синдрому на відміну від пацієнок з фізичними умовами праці, які переважали в III групі. Змішані умови праці мали переважно жінки без клімактеричного синдрому.

Таблиця 4.2 – Умови праці обстежених жінок, абс., %

Групи жінок	Умови праці		
	Розумовий	Фізичний	Змішаний
I група, n=43	20/46,5 %	17/39,4 %	6/14,1 %
II група, n=51	19/37,3 %	23/45,1 %*	9/17,6 %
III група, n=52	12/23,1 %	29/57,6 %*	11/19,3 %*
Примітка. * – різниця вірогідна відносно пацієток в межах груп (p<0,05)			

Також нами відмічена значна частка пацієток (41,6 %) з напруженим розумовим типом праці, які відмічали наявність стресових ситуацій на роботі, в сім'ї, в побуті та вираженими клінічними ознаками клімактеричного синдрому, що вказують на важливу роль психоемоційного та інтелектуального навантаження у розвитку клімактеричних порушень. У жінок без клінічних проявів клімактеричного синдрому дані анамнезу щодо стресових ситуацій були відсутні.

При суб'єктивному аналізі у 71,2 % жінок було виявлено проживання у йододефіцитному регіоні, переважна більшість з них була міським населенням і лише 28,8 % обстежених жінок на момент спостереження вказували на проведення індивідуальної та групової профілактики йододефіциту, клімактеричний синдром у них не спостерігався.

У ході опитування щодо аналізу шкідливих звичок, зокрема паління, серед обстежених нами жінок 31,6 % становили курці. Тривалість паління більше 10 років, яка відмічалася у 14,2 % жінок, є вагомим предиктором передчасної та ранньої менопаузи. Відомо, що у жінок які палять менструальний цикл коротший за рахунок зменшення його фолікулярної фази і менопауза настає швидше на декілька років [196]. Також доведено, що жінки котрі палять мають більш низькі рівні АМГ та інгібіну В, які відображають старіння яєчників та фолікулярний резерв [197].

За результатами нашого дослідження вагомим фактором розвитку клімактеричного синдрому окрім паління є зловживання алкоголю. Надмірне вживання алкоголю більше трьох разів на тиждень спостерігалось у 6,3 % жінок. Суттєвої різниці в споживанні алкоголю та паління між жінками досліджуваних груп не виявлено.

Сімейний стан – заміжня охарактеризували 39 (90,7 %) жінок I групи, 45 (88,3 %) II групи і 43 (82,9 %) III групи, що відображає загальні тенденції у суспільстві. Слід відмітити, що 26,8 % пацієток з ознаками клімактеричного синдрому відмічали дисгармонійні стосунки у шлюбі та нерегулярність статевого життя в порівнянні з жінками без проявів клімактеричного синдрому.

Вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу показало, що 1-2 пологів мали 65,6 % (n = 96) пацієток, 3 і більш пологів – 9,6 % (n = 14), викидні – 7,5 % (n = 11) пацієток, жінки, що не народжували – 17,3 % (25). Усі жінки в анамнезі яких відсутні були пологи, мали виражені ознаки клімактеричних порушень.

Усім жінкам проводили огляд і пальпацію молочних залоз, огляд гінеколога з цитологічним дослідженням мазка з поверхні шийки матки і цервікального каналу. Доброякісна дисплазія молочних залоз відзначена у 49,3 % (n = 72) жінок в анамнезі, порушення менструального циклу в репродуктивному віці у 29,5 % (n = 43). Менструальну функцію оцінювали за часом початку менструацій, характеру порушень менструального циклу і по всіх параметрах проводили порівняння в трьох групах хворих.

Порушення менструальної функції оцінювали за допомогою самозвітної анкети по наступних критеріях: циклічність, регулярність, тривалість, крововтрата під час менструації, наявність кров'яних виділень до і після менструації, болючість і по всіх параметрах проводили порівняння в трьох групах хворих.

Середня тривалість менструації у жінок в I групі склала $(5,46 \pm 0,7)$ днів, в II групі становила $(4,92 \pm 0,8)$ днів і в III групі $(4,04 \pm 0,5)$ днів. Регулярний менструальний цикл мав місце у 68 % жінок I групи, у 71 % обстежених II групи і у 58 % жінок III групи. Характер порушення менструальної функції представлений в таблиці 4.3.

У всіх групах обстежених пацієток перименопаузального віку відмічалася гіпоолігоменорея та вкорочення менструального циклу за умови збереження ритму в 50,4 % випадків, а у 16 % обстежуваних спостерігалися менометрорагії.

У 24,1 % пацієток спостерігалася гіперменорея з кров'янистими виділеннями після менструації. Анамнестично 6,8 % жінок вказували на аномальні

маткові кровотечі з діагностичним вишкрібанням слизової оболонки ендочервіксу і тіла матки та гістологічними заключеннями про доброякісну проліферацію ендометрію.

Таблиця 4.3 – Характер порушення менструальної функції у обстежених жінок перименопаузального віку

Клінічні форми порушення менструальної функції	Групи обстежених							
	Контрольна група n=30		І група n=43		ІІ група n=51		ІІІ група n=52	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Аменорея	-	-	-	-	2	3,9 %	3	5,8 %
Опсоменорея	-	-	3	6,9 %	1	1,9 %	7	13,4 %
Гіперменорея	1	3,0 %	2	4,6 %*	6	11,7 %*	4	7,8 %*
Поліменорея	3	10,0 %	-	-	4	7,8 %	6	11,5 %*
Олігоменорея	2	6,6 %	5	11,6 %	9	17,6 %*	11	21,2 %*
Дисменорея	1	3,0 %	12	27,9 %	18	35,3 %*	23	44,2 %**
Метроррагія	-	-	1	2,3 %	3	5,9 %	4	7,8 %
Меноррагія	2	6,6 %	6	13,9 %*	12	23,5 %**	13	25 %**

Примітка. * – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ** – $p < 0,001$.

Досить часто зустрічалася дисменорея, кількість пацієток з дисменореєю в ІІ групі склало 35,3 %, що достовірно частіше ($p < 0,05$) в порівнянні з І групою (27,9 %) та 44,2 % у ІІІ групі ($p < 0,001$).

Скарги пацієток аналізувалися враховуючи схожість клінічної симптоматики спільної для клімактеричних порушень та дисфункції щитоподібної залози. Клінічна картина ГТ характеризувалась різноманітністю виявлених симптомів, частота клінічних проявів захворювання подана у табл. 4.4.

На підставі власних досліджень можна зробити висновок, що пацієнти ІІІ групи з субкомпенсованим ГТ і ІІ групи з високономральним рівнем ТТГ мали більше скарг, ніж пацієтки І групи з низьконормальним рівнем ТТГ. Було виявлено, що у всіх групах найбільш часто при поступленні жінки скаржилися на

загальну слабкість та зниження працездатності (61,6 %), дискомфорт та важкість у надчеревній ділянці (47,7 %), серцебиття (41,8 %), погіршення пам'яті (46,4 %), мерзлякуватість, затерпання в кінцівках (37,9 %), головокружіння та запаморочливі стани (27,6 %).

Таблиця 4.4 – Частота клінічних ознак у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Ознака	I група n=43		II група n=51		III група n=52		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Зниження працездатності	14	32,5	23	45,1	36	89,2	<0,001
Порушення сну	5	11,6	8	15,6	20	38,4	<0,001
Сонливість вдень	7	16,3	11	21,5	10	19,2	<0,05
Погіршення пам'яті	8	18,6	22	43,1	24	46,2	<0,05
Головокружіння	6	13,9	12	23,5	14	26,9	>0,05
Кардіалгії (відсутність змін на ЕКГ)	0	0,0	9	17,6	11	21,2	>0,05
Серцебиття	8	18,6	16	31,7	37	71,2	<0,05
Мерзлякуватість	12	27,9	15	29,4	16	30,7	<0,001
Затерпання в кінцівках	2	4,6	7	13,7	9	17,3	<0,001
Набряки	1	2,3	6	11,7	12	23,1	<0,05
Сухість шкіри	6	13,9	15	29,6	22	42,3	<0,001
Випадіння волосся	7	16,3	13	25,5	21	40,4	<0,001
Дискомфорт у надчеревній ділянці	15	34,8	17	33,3	23	44,2	<0,05
Артралгії	4	9,3	10	19,6	15	28,8	>0,05
Закрепи	3	6,9	11	21,5	9	17,3	>0,05
Депресивні стани	2	4,6	6	11,7	12	23,1	<0,01

Примітка. p – різниця показників між групами порівняння (за критерієм χ^2).

За даними анамнезу спадкову обтяженість по соматичній патології мали 72 (49,3 %) жінки, по онкологічній патології – 32 (21,9 %), при цьому у 26 (17,8 %) випадках відмічалось поєднання декількох спадкових факторів ризику. Переважна обтяженість за сімейним анамнезом прослідковувалась щодо ендокринної патології, компонентом якої були дисгормональна патологія репродуктивних

органів (27,4 %), цукровий діабет (23,2 %), аутоімунні порушення ЩЗ (16,2 %) та онкологічні захворювання молочної залози (11,3 %).

Окремо серед обстежених жінок проаналізовано перенесені в анамнезі захворювання, які найчастіше зустрічалися (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Соматична захворюваність жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом (абс., %)

Перенесені захворювання	І група n=43		ІІ група n=51		ІІІ група n=52	
	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)
ГЕРХ	12	27,9	9	17,6	18	34,6
Хронічний холецистопанкреатит	3	6,9	5	9,8	7	13,4
Синдром подразненого кишечника	9	20,9	13	25,5	11	21,2
Жовчно-кам'яна хвороба	4	9,3	2	3,9	9	17,3
Гіпертонічна хвороба І-ІІ ст.	2	4,6	7	13,7	12	23,1
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	6	13,9	8	15,6	10	19,2
Залізодефіцитна анемія	3	6,9	4	7,8	6	11,5
Сечо-кам'яна хвороба	4	9,3	6	11,7	8	15,4
Хронічний пієлонефрит	5	11,6	11	21,5	6	11,5
Бронхіальна астма	1	2,3	3	5,9	2	3,8

Встановлено, що в обстежених жінок серед перенесеної соматичної захворюваності мали місце захворювання шлунково-кишкового тракту (69,8 %), сечовидільної системи (38,1 %), серцево-судинної системи (18,9 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок (16,4 %), залізодефіцитна анемія (8,9 %) та бронхіальна астма (4,1 %). Достовірної різниці у частоті перенесених і наявних у жінок соматичних захворювань між групами не виявлено ($p>0,05$).

У обстежених жінок із ГТ на момент обстеження зафіксовано у 14,3 % випадків підвищений АТ, що свідчить про недостатній контроль АТ та ефективність прийому антигіпертензивних засобів. Виходячи з даних табл. 4.5, звертає на себе увагу переважання в структурі супутніх захворювань епізодів підвищеного АТ в анамнезі у жінок ІІІ групи. Так, у І групі пацієнтів з АГ виявлена в 2 пацієнтів (4,6 %), в ІІ групі – 7 (13,7 %) з них АГ І ст. – 5 осіб, АГ ІІ ст. – 2 осіб.

В III групі АГ виявлена в 12 осіб (23,1 %), з них АГ I ст. – в 9 осіб, АГ II ст. – у 3 осіб.

Клінічний огляд пацієнта розпочинали з вимірювання росту (м), маси тіла (кг), окружності талії (ОТ) (см) та окружності стегон (ОС) (см). ІМТ вираховували за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²). Застосовували на практиці рекомендації експертів ВООЗ (1999), що вказують на надмірну масу тіла при ІМТ відповідно 25,0-29,9 кг/м², тоді як ожирінню I ступеня відповідає індекс маси тіла –30,0-34,9 кг/м², II ступеня – 35,0-39,9 кг/м², а III ступеня – $\geq 40,0$ кг/м².

При проведенні статистичного аналізу антропометричних даних, які наведені у таблиці 4.6, ми звернули увагу на те, що тільки у 9 (6,2 %) з усіх пацієток з ГТ мали ІМТ від 18,5 до 24,99 кг/м², що відповідало нормі, а в контрольній групі нормальна маса тіла була у 60 % жінок.

Таблиця 4.6 – Антропометричні показники пацієток клінічних груп (абс., %)

ІМТ (кг/м ²)	Клінічні групи							
	I група n=43		II група n=51		III група n=52		Контрольна група n=30	
	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)	абс.	(%)
Нормальна МТ:18-24,9	5	11,6*	3	5,9	1	1,9**	18	60,0
Надмірна МТ: 25-29,9	27	62,8*	17	33,3*	28	53,8*	10	33,3
ОЖ I ступеня: 30-34,9	9	20,9	25	49,0*	18	34,6*	2	6,6
ОЖ II ступеня:35,0-39,9	2	4,6	6	11,6	5	9,6	-	-
Обвід талії до 80 см	7	16,3**	4	7,88	3	5,7	13	43,3
Обвід талії 80 – 87 см	18	41,9*	22	43,1**	16	30,7*	9	30
Обвід талії 88 см і >	17	39,5*	28	54,9	33	63,4*	8	26,6
Співвідношення ОТ/ОС $\leq 0,85$	11	25,6**	9	17,6*	7	13,5*	24	80
Співвідношення ОТ/ОС $>0,86$	32	74,4*	42	82,3*	45	86,5**	6	20

Примітка. * – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою (p<0,05); ** – p<0,001.

Розподіл обстежених жінок перименопаузального віку з ГТ за масою тіла (%) представлено на рис. 4.1. Надмірна маса тіла спостерігалася у 72 (49,3 %) жінок та у 65 (44,5 %) ожиріння: ОЖ I ступеня – 52 (35,6 %), ОЖ II ступеня – 13 (8,9 %) випадків.

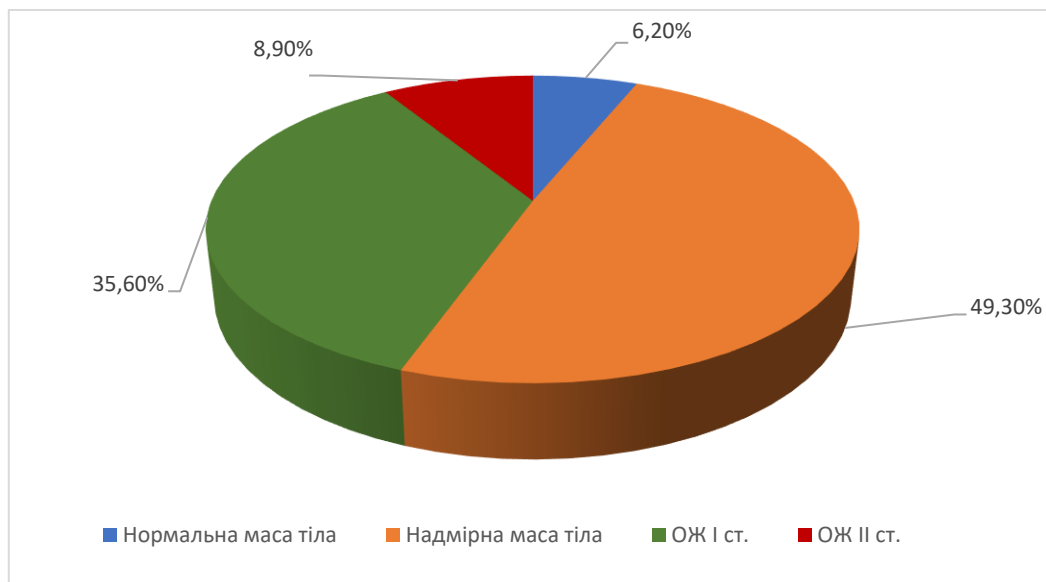


Рисунок 4.1 – Розподіл жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом за масою тіла (%)

У нашому дослідженні найбільш типовими змінами перименопаузального періоду було збільшення маси тіла у всіх обстежених жінок. Для жінок перехідного періоду вагоме клінічне значення має не лише збільшення маси тіла, а й перерозподіл жирової тканини. У пацієток з надмірною масою тіла відмічалася рівномірне відкладання підшкірно-жирової клітковини по всьому тілу, а у жінок з ожирінням спостерігався абдомінальний тип з переважанням підшкірно-жирової клітковини у ділянці живота і стегон.

Підтвердження наявності абдомінального ожиріння, як одного з основних компонентів метаболічного синдрому (МС) у жінок в перименопаузальному віці за рекомендаціями ВООЗ, окрім $IMT > 30$, проводили за показниками: ОТ, коефіцієнтами відношення ОТ/ОС, який у жінок за наявності абдомінального типу ожиріння перевищує 0,85 та коефіцієнта співвідношення ОТ/зріст, що перевищує 0,54 і теж засвідчує наявність ожиріння.

Антропометричні дослідження засвідчили (табл.4.5), що в I групі і III групі

переважала частка жінок з надмірною масою тіла – 27 (62,8 %) і 28 (53,8 %) відповідно, а ожиріння I-го–II-го ступеня в II та III групах: 25 (49,1 %) і 18 (34,6 %) відповідно.

В середньому ОТ у жінок I групи склав ($89,6 \pm 1,34$) см, у жінок II групи ($96,3 \pm 1,86$) см ($p < 0,05$) та у жінок III групи – ($104,7 \pm 2,47$) см ($p < 0,001$). При цьому співвідношення ОТ/ОС у жінок I групи склало $0,92 \pm 0,01$ см, що менше ніж у жінок II групи ($0,98 \pm 0,02$) см та у жінок III групи ($0,99 \pm 0,03$) см ($p < 0,05$).

Розподіл жінок контрольної групи перименопаузального віку за масою тіла (%) представлено на рис. 4.2.

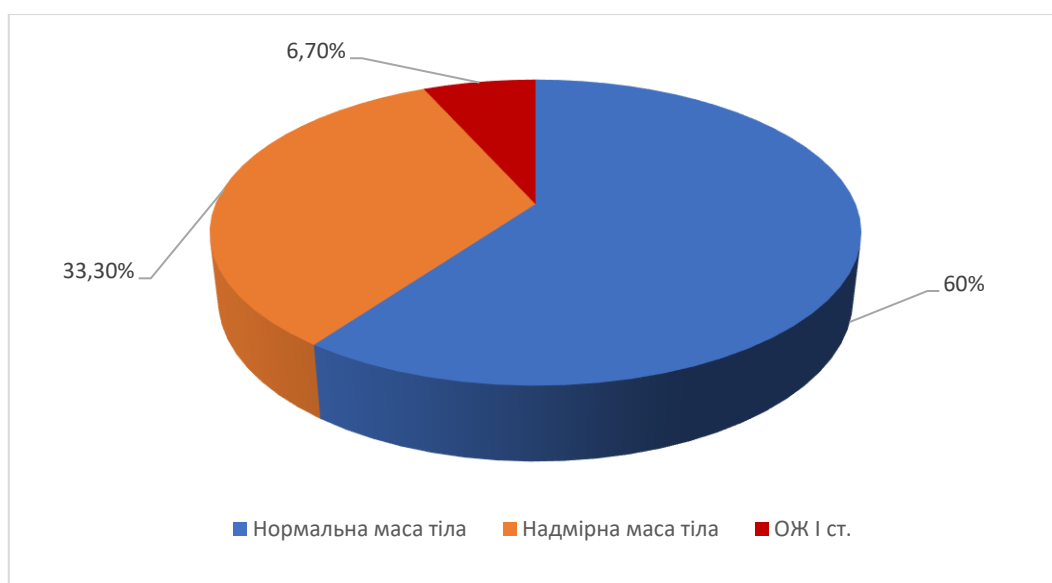


Рисунок 4.2 – Розподіл жінок контрольної групи за масою тіла (%)

Нормальна маса тіла спостерігалася у 60 % жінок, надмірна маса тіла – 33,3 %, ожиріння – 6,7 % випадків. ОТ у жінок контрольної групи в середньому склала ($83,1 \pm 2,04$) см, що істотно менше, ніж у жінок порівняльних груп з гіпотиреозом.

Таким чином, клініко-анамнестична характеристика сформованих клінічних груп засвідчує однорідність жінок за віком, соціальним статусом, характеристиками репродуктивної функції, анамнезу (гінекологічного та соматичного), антропометричними показниками, що дозволяє проводити подальші порівняльні дослідження.

За результатами наших досліджень, наявність шкідливих чинників,

тютюнопаління, зловживання алкоголю, тривалі стреси в анамнезі, зниження фізичної активності, порушення менструальної та репродуктивної функцій, надмірна маса тіла, наявність соматичної патології можна вважати факторами ризику раннього розвитку клімактеричних порушень у жінок з гіпотиреозом.

4.2 Оцінка нейровегетативних та психоемоційних проявів клімактеричного синдрому в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Клімактеричний синдром – це симптомокомплекс з характерними вазомоторними, ендокринно-обмінними і нервово-психічними порушеннями, що виникає при порушенні процесів адаптації до дисбалансу андрогенів і дефіциту естрогенів, що розвивається в частини жінок у період згасання функції репродуктивної системи на фоні загальної вікової інволюції організму [70]. Його наявність ускладнює фізіологічний перебіг перехідного періоду. Діагностика та лікування КС на етапі пременопаузи важлива медико-соціальна проблема сучасної медицини.

На сьогодні актуальною залишається кваліфікаційна шкала визначення ММІ Купермана [59], що враховує найбільш поширені прояви КС та дозволяє оцінити ступінь важкості перебігу клімактеричних розладів. Оцінка ступеня вираженості метаболічного, нейровегетативного та психоемоційного синдромів визначалася за 4-бальною шкалою. Підрахунок балів проводили окремо по 3 групах симптомів, кожен з окремих симптомів оцінювався в залежності від ступеня вираженості від 0 до 3 балів, далі оцінювали загальну суму балів ММІ: 0-11балів, свідчить про відсутність проявів КС; 12-34 бала, відповідало легкому ступені КС; 35-58 балів, середньому ступеню КС і більше 59 балів – тяжкому перебігу КС.

У 28,8 % обстежених пацієнток перименопаузального віку з гіпотиреозом не спостерігалися скарги, що характеризують прояви КС. Відповідно у 71,2 % жінок включених в дослідження спостерігався КС різного ступеня тяжкості, в структурі КС переважали обмінно-ендокринні порушення та нейровегетативні симптоми, рідше зустрічалися психоемоційні розлади. Ступінь вираженості окремих

симптомів патологічного клімактерію оцінювався в балах, згідно з якими проводився розрахунок ММІ (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Особливості симптомокомплексу клімактерічного синдрому у жінок з гіпотиреозом в порівнянні з контрольною групою

Симптоми	I група, n=24	II група, n=39	III група, n=41	Контрольна група, n=30
Нейровегетативні порушення, бали	13,24 ± 4,73*	19,72 ± 6,84*	21,23 ± 5,45**	8,15 ± 1,08
Обмінно-ендокринні порушення, бали	3,84 ± 1,22	4,33 ± 2,11*	8,21 ± 4,73*	3,28 ± 0,34
Психоемоційні порушення, бали	5,42 ± 3,13	6,14 ± 2,43	9,34 ± 2,83 *	2,85 ± 0,26
ММІ, бали	22,32 ± 9,41*	29,13 ± 7,52**	49,01 ± 6,31*	10,24 ± 1,55
Примітка 1. Дані представлені в формі M ± SD. Примітка 2. * відмінність даних показників порівняно з контрольною групою достовірно (p<0,05); ** – p<0,01.				

Оцінюючи стан здоров'я жінок за ММІ Купермана в контрольній групі середнє значення сумарного ММІ склало (10,24 ± 1,55) бали, що вказувало на відсутність клінічних ознак КС, хоча у жінок перименопаузального віку періодично відмічалися скарги нейровегетативного характеру.

Середній ступінь вираженості КС у жінок з ГТ згідно шкали ММІ становив (25,8 ± 3,41) бали. Як можна бачити з наведених у табл. 4.7 даних, у I групі середнє значення сумарного ММІ склало (22,32 ± 9,41) балів (p<0,05), на перший план виходили скарги обмінно-ендокринного ((3,84 ± 1,22) балів) та нейровегетативного характерів ((13,24 ± 4,73) балів, p<0,05), психоемоційні порушення ((5,42 ± 3,13) балів) були слабо виражені. У II групі жінок з КС середнє значення сумарного ММІ становило (29,13 ± 7,52) балів, (p<0,01). У даній групі переважав метаболічний ((4,33 ± 2,11) балів, p<0,05) і нейровегетативний ((19,72 ± 6,84) балів, p<0,05) синдроми та помірні психоемоційні порушення ((6,14 ± 2,43) балів). Слід відмітити, що майже кожна друга жінка III групи скаржилася на прояви КС, середнє значення сумарного ММІ становило (49,01 ± 6,31) бали, (p<0,05). КС проявлявся

підшкалами нейровегетативного ((21,23 ± 5,45) балів, $p < 0,01$), метаболічного ((8,21 ± 4,73) балів, $p < 0,05$) і психоемоційного симптомів ((9,34 ± 2,83) балів, $p < 0,05$), що статистично значимо відрізнялися від показників контрольної та I і II груп.

В усіх жінок з ГТ та КС на перший план виходили скарги обмінно-ендокринного характеру. Надмірна маса тіла спостерігалася у 72 (49,3 %) жінок та у 65 (44,5 %) ожиріння: ОЖ I ступеня – 52 (35,6 %), ОЖ II ступеня – 13 (8,9 %) випадків. Антропометричні дослідження засвідчили, що в I групі і III групах переважала частка жінок з надмірною масою тіла – 27 (62,8 %) і 28 (53,8 %) відповідно, а ожиріння I-го–II-го ступеня в II та III групах: 25 (49,1 %) і 18 (34,6 %) відповідно. Приєднання скарг нейроендокринного характеру зазначено переважно у жінок III групи з субкомпенсованим ГТ. Переважали скарги на сухість шкірних покривів і слизових оболонок (21 %), збільшення маси тіла (34,9 %), гіперплазія молочних залоз (6 %).

Клінічна картина КС у жінок періоду менопаузального переходу характеризувалась різноманітністю виявлених симптомів. Структура скарг у обстежених жінок оцінювалася за шкалою Купермана, частота клінічних проявів захворювання подана у табл. 4.8.

У структурі скарг переважали нейровегетативні вазомоторні симптоми: приливи, відчуття жару, вегетативні кризи з нестабільністю артеріального тиску і серцебиттям, головні болі, зниження працездатності. Психоемоційні порушення проявлялися зміною настрою, підвищеною дратівливістю, відчуття браку повітря, спостерігалася підвищена тривожність.

Найбільш частими нейровегетативними скаргами у пацієнок I групи з середнім рівнем ТТГ ((1,40 ± 0,08) мМо/мл) були приливи (28 %), головний біль (24 %), підвищення артеріального тиску (21 %), серцебиття (17 %), порушення сну (12 %), судоми в литкових м'язах (11 %), збудливість (9 %), пітливість (2 %). У жінок II групи при середньому рівні ТТГ ((3,55 ± 0,09) мМо/мл) скарги переважали на приливи (59 %), серцебиття (32 %), головний біль (34 %), підвищення артеріального тиску (36 %), сухість шкірних покривів і слизових оболонок (31 %),

збудливість (28 %), періодичні болі в області серця (22 %), судоми в литкових м'язах (18 %), порушення сну (16 %), пітливість (5 %), непереносимість високих температур (3 %). При субкомпенсованому ГТ у пацієнток III групи з середнім рівнем ТТГ ($(7,14 \pm 0,26)$ мМо/мл) переважали такі скарги: приливи (76 %), серцебиття (71 %), підвищення артеріального тиску (66 %), періодичні болі в ділянці серця (64 %), головний біль (56 %), збудливість (37), сухість шкірних покривів і слизових оболонок (42 %), порушення сну (38 %), судоми в литкових м'язах (22 %), непереносимість високих температур (15 %), пітливість (12 %).

Таблиця 4.8 – Структура скарг у обстежених жінок з гіпотиреозом та клімактеричним синдромом

Скарги:	I група	II група	III група	p ₁₋₂	p ₁₋₃
Приливи жару	7/29,1 %	23/58,9 %	31/75,6 %	<0,0001	<0,0001
Зниження працездатності та швидка втомлюваність	8/33,3 %	19/48,7 %	28/68,3 %	<0,001	<0,001
Підвищена пітливість	2/8,3 %	4/10,3 %	7/17,1 %	<0,0001	<0,0001
Погіршення якості сну	3/12,5 %	6/15,4 %	15/36,7 %	<0,0001	<0,0001
Головні болі	6/25 %	13/34,3 %	23/56,1 %	<0,005	<0,05
Підвищення АТ	5/20,8 %	14/35,9 %	27/65,8 %	<0,0001	<0,0001
Біль в ділянці серця	4/16,6 %	8/21,5 %	26/63,4 %	<0,001	<0,0001
Необґрунтована тривога	1/4,2 %	2/5,2 %	6/14,6 %	0,57	<0,05
Підвищена дратівливість і перепади настрою	11/45,8 %	10/25,6 %	16/39,1 %	0,06	0,054
Серцебиття	9/37,5 %	12/31,7 %	29/70,7 %	<0,0001	<0,0001
Сухість шкірних покривів і слизових оболонок	4/16,6 %	11/28,2 %	13/31,7 %	<0,05	<0,001
Судоми в литкових м'язах	5/20,8 %	7/17,9 %	9/21,9 %	<0,05	<0,05
Примітка. Дані представлені у формі абсолютних та відносних величин (абс./ %); p ₁₋₂ – значимість відмінностей між жінками I та II груп, p ₁₋₃ – значимість відмінностей між жінками I та III груп.					

При дослідженні вираженості психоемоційного синдрому у жінок з КС було виявлено, що найбільш часто вони скаржилися на швидку втомлюваність і зниження працездатності (87 %). Жінки II групи відзначали дратівливість (66 %), підвищену емоційну чутливість і плаксивість (34 %), наявність короткочасного

зниження настрою (16 %). Психоемоційний синдром у жінок III групи був вираженіший і проявлявся підвищеною емоційною чутливістю і плаксивістю (43 %), зниженням настрою (27 %), проявами тривоги (14 %), відчуттям страху (9 %) та епізодами депресії (4 %).

За результатами ММІ Купермана оцінено ступінь вираженості та тяжкість симптомів у жінок з ГТ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Особливості симптомокомплексу клімактеричного синдрому за ступенем тяжкості у жінок з гіпотиреозом

Ступінь тяжкості клімактеричного синдрому	I група n=24	II група n=39	III група n=41
Нейровегетативні симптоми			
Легкий ступінь	16/66,7 %	7/17,9 %	9/21,9 %
Середній ступінь	8/33,2 %	29/74,3 %	20/48,7 %
Тяжкий ступінь	0	3/7,8 %	12/29,3 %
Обмінно-ендокринні симптоми			
Легкий ступінь	1/4,2 %	4/10,3 %	7/17,1 %
Середній ступінь	19/79,2 %	27/69,2 %	11/26,8 %
Тяжкий ступінь	4/	8/20,5 %	23/56,1 %
Психоемоційні симптоми			
Легкий ступінь	18/62,5 %	5/12,8 %	12/29,3 %
Середній ступінь	6/25 %	32/82,1 %	24/58,5 %
Тяжкий ступінь	0	2/5,1 %	5/12,2 %
Примітка. Дані представлені у формі абсолютних та відносних значень (абс./ %).			

У жінок I та II груп у періоді менопаузального переходу частіше спостерігалися прояви легкого та середнього ступеня нейровегетативних симптомів, тоді як обмінно-ендокринні порушення переважали середнього та важкого ступеня, прояви психоемоційних симптомів у жінок I групи переважали легкого ступеня, а у жінок II групи середнього ступеня вираженості. У жінок III групи з субкомпенсованим ГТ переважали середній та важкий ступінь вираженості нейровегетативних симптомів, обмінно-ендокринні порушення переважали важкого ступеня, психоемоційні симптоми середнього ступеня.

Співвідношення тяжкості нейровегетативних, метаболічних і

психоемоційних симптомів у жінок з ГТ та різним ступенем тяжкості КС достовірно відрізнялася між групами, спостерігалась тенденція до збільшення тяжкості нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних симптомів із наростанням ступеня тяжкості КС.

Таким чином, серед обстежених нами 146 жінок виявлено КС легкого ступеня у 47,9 % (n=70) та помірного ступеня у 23,3 % (n=34), тяжкий ступінь КС не спостерігався. У I групі діагностовано КС легкого ступеня у 16,4 % (n=24). У II групі жінок виявлено КС легкого ступеня у 21,2 % (n=31) та середнього ступеня у 5,5 % (n=8) випадків. У III групі жінок КС легкого ступеня виявлено у 10,3 % (n=15) та середнього ступеня у 17,8 % (n=26) жінок (рис. 4.3).

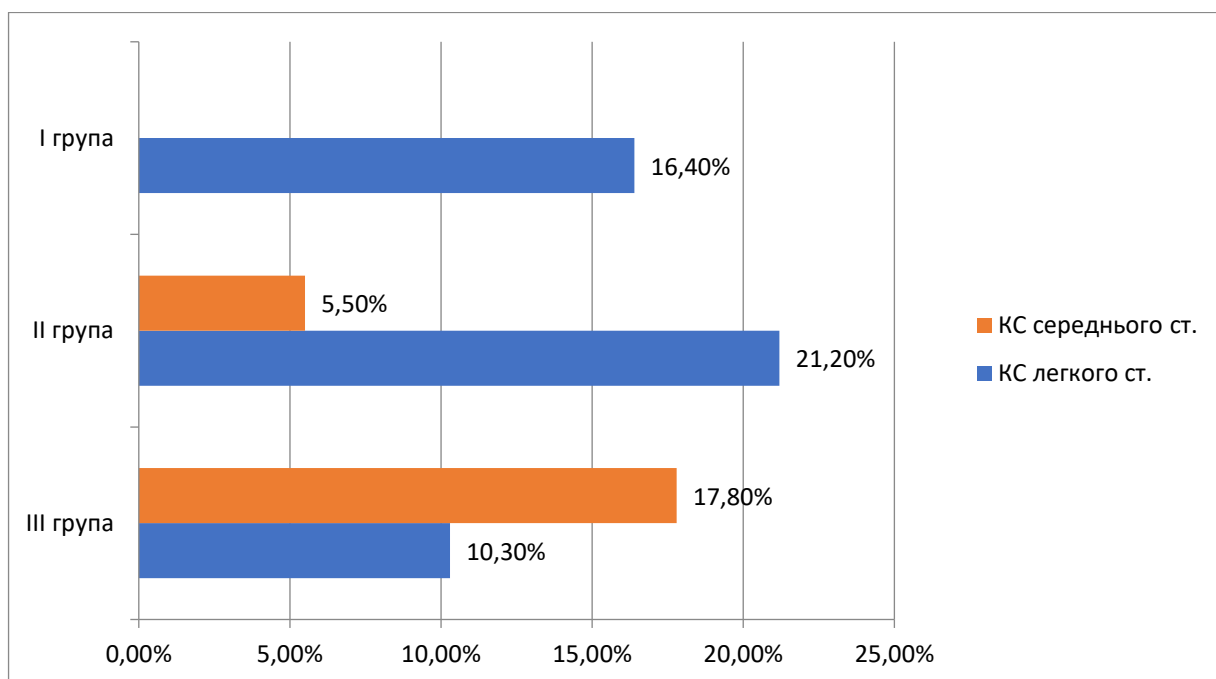


Рисунок 4.3 – Розподіл жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом за ступенем важкості клімактеричного синдрому

За даними літератури в жінок у перименопаузі в періоді раннього менопаузального переходу найчастіше спостерігається легкий ступінь нейровегетативних симптомів, тоді як у періоді пізнього перименопаузального періоду приєднуються психоемоційні симптоми та обмінно-ендокринні порушення легкого та середнього ступенів вираженості [198].

У ряді робіт також спостерігався більш важкий перебіг КС у жінок з

декомпенсованим гіпотиреозом порівняно з жінками з еутиреоїдним станом при патології ЩЗ та жінками без патології ЩЗ [55]. Багато авторів відзначають переважання середньотяжких та тяжких симптомів КС у жінок із патологією ЩЗ, у яких спостерігалось зниження або повне зникнення проявів КС на фоні гормонзамісної терапії [36].

Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок дисфункції ЩЗ з менопаузальними симптомами. Слід зазначити, що підвищення рівня ТТГ супроводжувалося більш вираженим ступенем проявів КС. Частота метаболічних порушень зростала з рівнем ТТГ у сироватці крові і була вираженіша у пацієнток III групи. Нейровегетативний синдром спостерігався у всіх групах жінок незалежно від тривалості естрогенодефіцитного стану і ступеня тяжкості КС. Психоемоційні симптоми (втомлюваність, пригнічений настрій і плаксивість, зниження пам'яті) спостерігалися в усіх пацієнток з КС. Проте в III групі з субкомпенсованим ГТ та в II групі з високономральним діапазоном ТТГ виявлялися періоди зниженого настрою з епізодами депресії та випадки тривожного розладу з відчуттям страху та туги. Таким чином, встановлено, що дисфункція ЩЗ у жінок перименопаузального віку супроводжується нейровегетативними, обмінно-ендокринними та психоемоційними порушеннями різного ступеня вираженості, які мають свої закономірності розвитку та залежність від рівня ТТГ в сироватці крові.

4.3 Оцінка рівня вітаміну D у обстежених жінок перименопаузального віку

В Україні дефіцит рівня вітаміну D в організмі відмічається у 81,8 % дорослого населення, 13,6 % жителів мають недостатню кількість, і лише у 4,6 % українців рівень вітаміну D відповідає референтним значенням [169].

Тернопільська область географічно розташована в межах 48°-50° північної широти і відноситься до регіонів зі значною хмарністю. У середньому протягом року налічується до 60 сонячних днів, 150 хмарних і 155 днів з перемінною хмарністю, що створює сприятливі умови для розвитку недостатності та дефіциту вітаміну D в усіх верств населення нашого регіону.

На даний момент відомо достатньо даних, які свідчать про кореляцію дефіциту вітаміну D з підвищеним рівнем захворюваності на автоімунні захворювання (АІЗ), включаючи цукровий діабет I типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, хворобу Крона [21, 95, 106]. Недостатнє забезпечення вітаміном D розглядається як вагомий предиктор формування метаболічних порушень, ожиріння та інсулінорезистентності [118, 129, 155]. Доведено, що порушена функція ЩЗ, надмірна маса тіла та ожиріння є пов'язаними і закономірно протікаючими патологіями, які на патогенетичному рівні негативно впливають на розвиток патології репродуктивних органів дисгормонального характеру [199, 200]. Проте до кінця незрозуміло, чи корелює низький рівень вітаміну D з розвитком автоімунного ураження щитоподібної залози та розвитком клімактеричних порушень [116].

Оцінку D статусу у жителів Тернопільського регіону проводили враховуючи географічне розташування регіону згідно рекомендацій експертів Центральної Європи, за якими рівень 25(OH)D 30-50 нг/мл відповідає нормальним значенням; 29,9-20 нг/мл – розцінюється як нестача вітаміну D; 19,9-10 нг/мл – дефіцит вітаміну D; менше 10 нг/мл трактується як вкрай важкий дефіцит вітаміну D. Учасники були відібрані з жовтня по травень, щоб мінімізувати сезонний вплив на рівень 25 (OH)D у сироватці крові.

У жінок контрольної групи дослідження вітамін D-статусу організму показало, що середній рівень 25(OH)D в сироватці крові склав $(26,71 \pm 0,28)$ нг/мл і відповідає рівню недостатності вітаміну D (<30 нг/мл). Адекватний D-статус (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(39,26 \pm 1,19)$ нг/мл) виявлено у 5 (16,7 %) жінок, нестача вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $(24,71 \pm 1,08)$ нг/мл) діагностована у 16 (53,3 %), дефіцит вітаміну D (рівень 25 (OH) в середньому $(15,82 \pm 2,17)$ нг/мл) спостерігався у 9 (30 %) жінок (табл. 4.9).

Порівняльна оцінка низьких рівнів вітаміну D показала, що середнє значення 25(OH)D у жінок з ГТ які включені у дослідження склало $(16,41 \pm 0,57)$ нг/мл, що відповідає рівню дефіциту вітаміну D (<20 нг/мл), (рис. 4.4).

Таблиця 4.9 – Рівні 25(ОН)D у сироватці крові у групах обстеження жінок перименопаузального віку (n, %)

Рівень 25(ОН)D у сироватці крові (нг/мл)	Клінічні групи			
	Контрольна група n=30	I група n=43	II група n=51	III група n=52
	абс./ %	абс./ %	абс./ %	абс./ %
< 9,9	0	4/9,3 %	9/17,6 %	11/21,2 %
10–19,9	9/30 %	21/48,9 %*	33/64,7 %**	37/71,2 %**
20–29,9	16/53,3 %	16/37,2 %	6/11,8 %*	3/5,7 %*
30–50	5/16,7 %	2/4,6 %	3/5,9 %*	1/1,9 %
Примітка.* – відмінність даних показників в порівнянні з контрольною групою достовірно (p<0,05); ** – p<0,001.				

У жінок перименопаузального віку з ГТ достатній рівень вітаміну D (в середньому $(39,02 \pm 1,91)$ нг/мл) виявлено у 6 (4,1 %) жінок, недостатній рівень 25(ОН)D (в середньому $(23,02 \pm 0,45)$ нг/мл) діагностовано у 25 (17,1 %) пацієнток та D-дефіцит (в середньому $(13,84 \pm 0,37)$ нг/мл) у 115 (78,8 %) жінок (див. табл. 4.9).

Достатній рівень вітаміну D у жінок контрольної групи і клінічних групах жінок з ГТ не різнився між собою ($p > 0,05$). Недостатній рівень 25(ОН)D переважав у 30 % практично здорових жінок контрольної групи і у 17,1 % жінок з ГТ ($p < 0,001$), дефіцит вітаміну D був притаманний переважно жінкам з ГТ і становив 78,8 % випадків і 53,3 % в контрольній групі ($p < 0,001$) (рис. 4.5).

Порівняльна оцінка рівня забезпечення вітаміном D показала, що дефіцит вітаміну D (рівень 25(ОН)D у сироватці крові, що в середньому становив $(13,84 \pm 0,37)$ нг/мл) переважав у жінок з ГТ. У жінок III групи дефіцит вітаміну D мав місце у 92,4 %, у II групі – 81,3 %, I групі – 58,2 % випадків ($p < 0,001$). У жінок контрольної групи без соматичної патології дефіцит 25(ОН)D становив 30 %. Тоді як важкий дефіцит вітаміну D (середній рівень 25(ОН)D $(7,26 \pm 0,42)$ нг/мл) мав місце у 24 (16,4 %) пацієнток з ГТ (див. табл. 4.9) і переважав у жінок III групи.

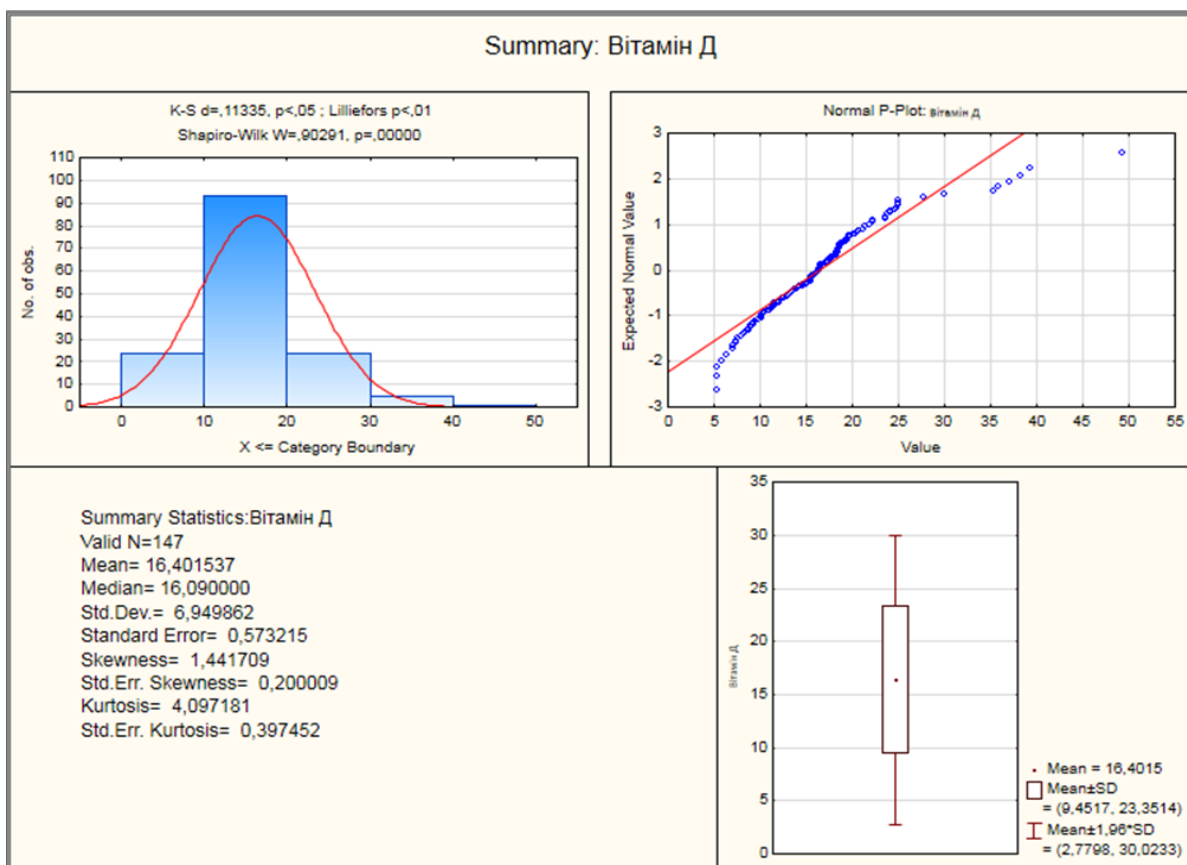


Рисунок 4.4 – Рівень забезпеченості вітаміну D в сироватці крові у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

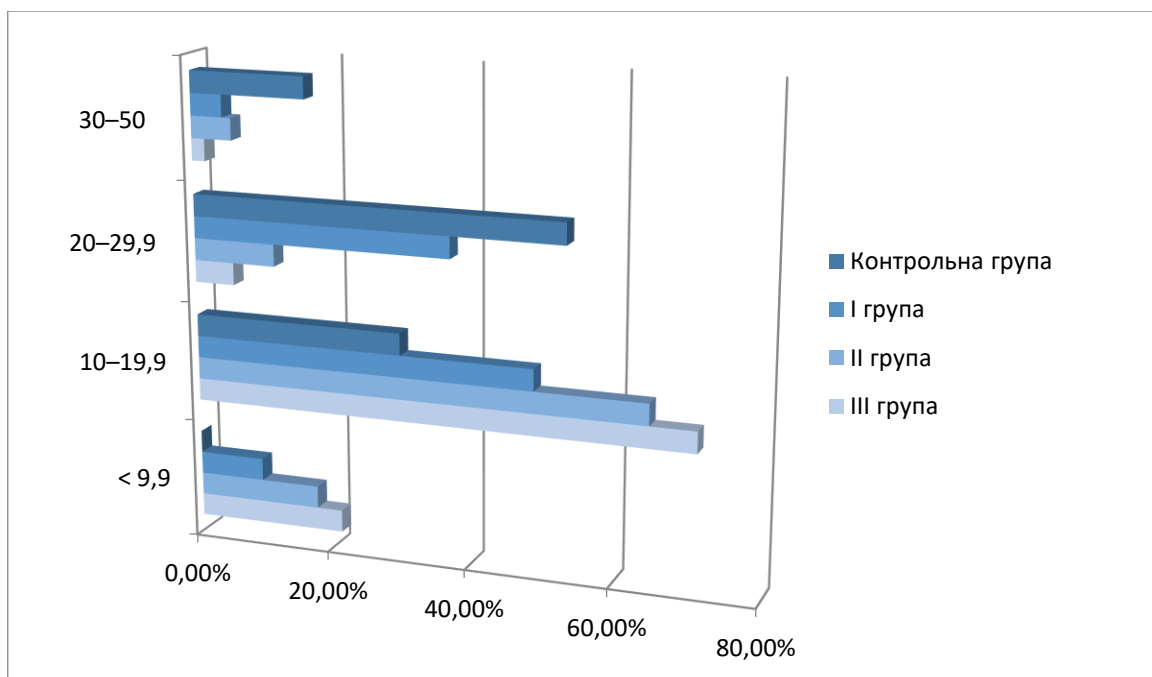


Рисунок 4.5 – D-статус організму жінок перименопаузального віку (%)

Отримані дані про вміст вітаміну D у клінічних групах жінок з ГТ та контрольній групі, свідчили про широке поширення дефіциту вітаміну D серед жінок перименопаузального віку з ГТ. Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок дисфункції ЩЗ з рівнем вітаміну D. Частота дефіциту та недостатності 25(ОН)D зростала з рівнем ТТГ у сироватці крові і була вираженіша у пацієток III та II груп в порівнянні з I групою та жінками контрольної групи.

Враховуючи, що надлишкова маса тіла та ожиріння розглядається як один з чинників, що спричиняють дефіцит вітаміну D, оскільки його циркулюючі рівні знижуються внаслідок депонування в жировій тканині [201], нами був проведений аналіз взаємозв'язку антропометричних даних з рівнем вітаміну D у сироватці крові в обстежених жінок.

За результатами антропометричних обстежень надмірна маса тіла спостерігалася у 72 (49,3 %) жінок та у 65 (44,5 %) ожиріння: ОЖ I ступеня – 52 (35,6 %), ОЖ II ступеня – 13 (8,9 %) випадків. Антропометричні дослідження засвідчили, що в I групі і III групі переважала частка жінок з надмірною масою тіла – 27 (62,8 %) і 28 (53,8 %) відповідно, а ожиріння I-го–II-го ступеня в II та III групах: 25 (49,1 %) і 18 (34,6 %) відповідно.

Частота виявлення ожиріння в III групі з рівнем ТТГ $>4,1$ мМО/мл була на 2 % більше, ніж в групі із низьконормальним рівнем, та на 1,8 % більше, ніж в групі з висококонормальним рівнем ТТГ, але ці розбіжності були недостовірними.

Недостатність вітаміну D діагностовано у 8,3 % ($p<0,005$) пацієнтів з надмірною масою тіла, та у 29,2 % ($p<0,001$) жінок з ожирінням. Частка жінок з дефіцитом вітаміну D при надмірній масі тіла становила 91,6 % ($p<0,0001$), а при ожирінні 70,7 % ($p<0,001$) порівняно з жінками контрольної групи. У групі жінок з дефіцитом вітаміну D спостерігалась частина пацієток з високим рівнем дефіциту, показник 25(ОН)D становив менше 9,9 нг/мл. Так, серед жінок з надмірною масою тіла таких було 6,16 % випадків ($p<0,05$), а серед жінок з ожирінням – 7,53 % випадків ($p=0,001$).

Отримані дані маси тіла при різному забезпеченні вітаміном D свідчать про те, що у жінок перименопаузального віку з надмірною масою тіла та ожирінням

зменшується рівень 25(OH)D в сироватці крові при зростанні маси тіла. Аналогічні зміни визначалися з показником ІМТ, який також має зв'язок з рівнем 25(OH)D. Так, при недостатності вітаміну D ІМТ збільшувався на 6,12 %, при дефіциті вітаміну D на 18,04 % у жінок з ГТ порівняно з контрольною групою жінок без ГТ.

Аналіз проведених кореляційних зв'язків між різними рівнями забезпеченості 25(OH)D та антропометричними даними (табл. 4.10) виявив взаємозв'язки маси тіла, ІМТ з рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

Таблиця 4.10 – Взаємозв'язок рівня 25(OH)D з антропометричними показниками у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом, (кореляція Спірмена)

Показники	25(OH)D	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Маса тіла, кг	-0,708	0,000
Зріст, см	-0,107	0,210
ІМТ, кг/м ²	-0,748	0,000
ОТ, см	-0,482	0,000
ОС, см	-0,367	0,001
ОТ/ОС	-0,568	0,000
ОТ/зріст	-0,432	0,000

Нами визначено наявність достовірно сильного негативного кореляційного взаємозв'язку між масою тіла, ІМТ та рівнем вітаміну D (коефіцієнти кореляції Спірмена $r=-0,708$, $r=-0,748$, при $p<0,0001$). Виявлено, чим більше маса тіла та ІМТ тим більш виражені недостатність і дефіцит вітаміну D, що було характерним для обстежених жінок перименопаузального віку з ГТ.

Серед обстежених пацієнток не встановлено достовірної кореляції між рівнем 25(OH)D, віком і зростом ($r=-0,297$, $r=-0,107$, при $p>0,05$).

Нами відзначався безпосередній зв'язок концентрації вітаміну D з окружністю талії (ОТ), а також показниками відношень ОТ/ОС та ОТ/зріст. Окружність талії є важливим маркером антропометричних показників і один із

основних критеріїв метаболічного синдрому. У жінок з ГТ виявлено залежність ОТ від рівня вітаміну D, зокрема, збільшення ОТ на 11,08 % відмічалось у жінок з дефіцитом та на 21,43 % з недостатністю 25(OH)D порівняно з групою з достатнім рівнем забезпечення вітаміном D.

Встановлено, що рівень 25(OH)D має кореляційним від'ємним зв'язком середньої сили з ОТ ($r=-0,482$, $p<0,0001$), ОС ($r=-0,367$, $p<0,001$), коефіцієнтами відношень ОТ/ОС ($r=-0,568$, $p<0,00001$) та ОТ/зріст ($r=-0,432$, $p<0,00001$) з високим рівнем достовірності. Кореляційні зв'язки 25(OH)D з ОТ, ОТ/ОС, ОТ/зріст засвідчували високу вірогідність зниження рівня вітаміну D при збільшенні вказаних антропометричних параметрів, що підтверджує переважання абдомінального типу ожиріння у жінок перехідного віку [202].

Проведені дослідження показали, що для жінок перименопаузального віку з ГТ характерний низький рівень забезпеченості вітаміном D: дефіцит 25(OH)D виявлено у 78,8 %, недостатність у 17,1 % пацієток. Рівень забезпечення вітаміном D тісно пов'язаний кореляційними зв'язками з антропометричними показниками: маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС, ОТ/зріст. При збільшенні вказаних антропометричних параметрів відмічається достовірне зниження рівня вітаміну D у жінок перехідного віку з ГТ.

4.4 Дослідження гормональних показників щитоподібної залози і гіпофізарно-яєчничкової системи та їх взаємозв'язок з рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку

Настання менопаузи розглядається сьогодні як критичний період у житті жінки і як незалежний чинник ризику розвитку ряду соціально значимих неінфекційних захворювань. Внаслідок гормональної перебудови та порушення ендокринної регуляції в перименопаузі, що є раннім періодом клімаксу, часто вперше маніфестують захворювання ЩЗ.

Функціональний стан ЩЗ у жінок перименопаузального віку оцінювали визначенням рівня гормонів: ТТГ, FT₄, FT₃. Автоімунний процес, що відбувався в ЩЗ оцінювали шляхом визначення титру АТПО та АТТГ.

Для клінічної характеристики обстежених користувалися X Міжнародною статистичною класифікацією хвороб. Діагноз ГТ автоімунного генезу встановлювали при підвищенні рівнів ТТГ, АТТП та/або АТТГ в сироватці крові і наявності характерної ультрасонографічної картини ЩЗ. Вихідні значення тиреоїдних гормонів відображені в таблиці 4.11.

Таблиця 4.11 – Функціональна характеристика щитоподібної залози жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою, (M ± m)

Показник	Контрольна група	I група	II група	III група
ТТГ, мМО/мл	2,08 ± 0,16	1,73 ± 0,11**	3,81 ± 0,04**	7,05 ± 0,18**
FT ₃ , нмоль/л	4,54 ± 0,09	3,07 ± 0,09*	2,20 ± 0,16*	0,92 ± 0,19*
FT ₄ , нмоль/л	16,05 ± 0,43	16,81 ± 0,24	14,74 ± 0,30*	8,38 ± 0,16 *
АТПО/МО/мл	21,44 ± 10,26	62,10 ± 15,30**	94,84 ± 11,27*	170,05 ± 10,98**
АТТГ/МО/мл	44,25 ± 18,69	157,21 ± 34,32*	126,16 ± 46,56**	189,93 ± 43,38*
Примітка.* – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою достовірно (p<0,05); ** – p<0,001.				

З наведених даних випливає, показники тиреоїдних гормонів до початку терапії у пацієток клінічних груп з ГТ достовірно відрізнялися між собою та значень отриманих у контрольній групі жінок. Середнє значення ТТГ у жінок хворих на ГТ становило (4,45 ± 0,22) мМО/мл (рис. 4.6).

При референтному інтервалі ТТГ 0,27 – 4,2 мМО/мл (відповідно до набору реактивів, які використовувались), рівні ТТГ у хворих II-III груп були достовірно вищі від значень контрольної групи (p<0,001). У хворих I та II груп рівні ТТГ були достовірно нижчими від значень в III групі. При первинному зверненні у 95

(45,06 %) жінок діагностовано компенсований ГТ, середній показник ТТГ у жінок I групи становив $(1,73 \pm 0,11)$ мМО/мл ($p < 0,001$), в II групі – $(3,81 \pm 0,04)$ мМО/мл ($p < 0,001$). У пацієток III групи діагностовано некомпенсований ГТ, який підтверджено відповідними лабораторними показниками з середніми значеннями ТТГ $(7,05 \pm 0,18)$ мМО/мл ($p < 0,001$), що в 1,7 раза перевищував середній популяційний рівень. Усім пацієткам проводилася замісна терапія з подальшою оцінкою рівня ТТГ через 3 та 6 місяців.

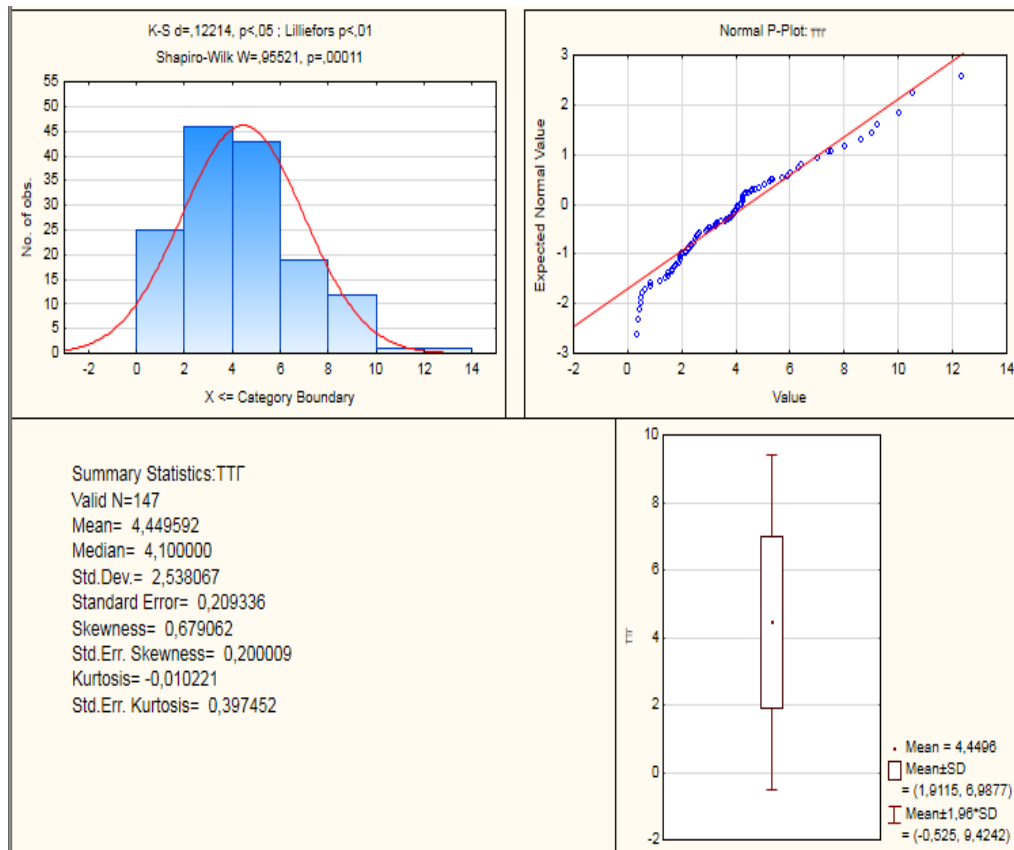


Рисунок 4.6 – Рівень тиреотропного гормону в сироватці крові жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Згідно з діючими європейськими рекомендаціями, початкова доза левотироксин натрію (L-T4) рекомендована 1,2 мкг/кг/добу при ТТГ $< 4,2$ мМО/мл, доза L-T4 – 1,42 мкг /кг/добу при ТТГ 4,2–10 мМО/мл, а при маніфестному гіпотиреозі – від 2,33 мкг/кг/добу. Для компенсації ГТ хворі отримували L-T4 в замісних дозах від 50 до 150 мкг/добу. Доза L-T4 була значно більшою в групі пацієток з некомпенсованим ГТ порівняно з I-II групами.

У пацієнтів трьох клінічних груп рівні вільного тироксину (FT₄, референтний інтервал 12-22 нмоль/л) у пацієнтів з ГТ були знижені у порівнянні з контрольною групою (рис. 4.7). Середні значення тетраїодтироніну визначені в I групі (16,81 ± 0,24) нмоль/л, в II групі (14,74 ± 0,30) нмоль/л, в III групі (8,38 ± 0,16) нмоль/л (p>0,05). У жінок контрольної групи рівні вільного тироксину визначені в межах норми і становили в середньому (16,05 ± 0,43) нмоль/л.

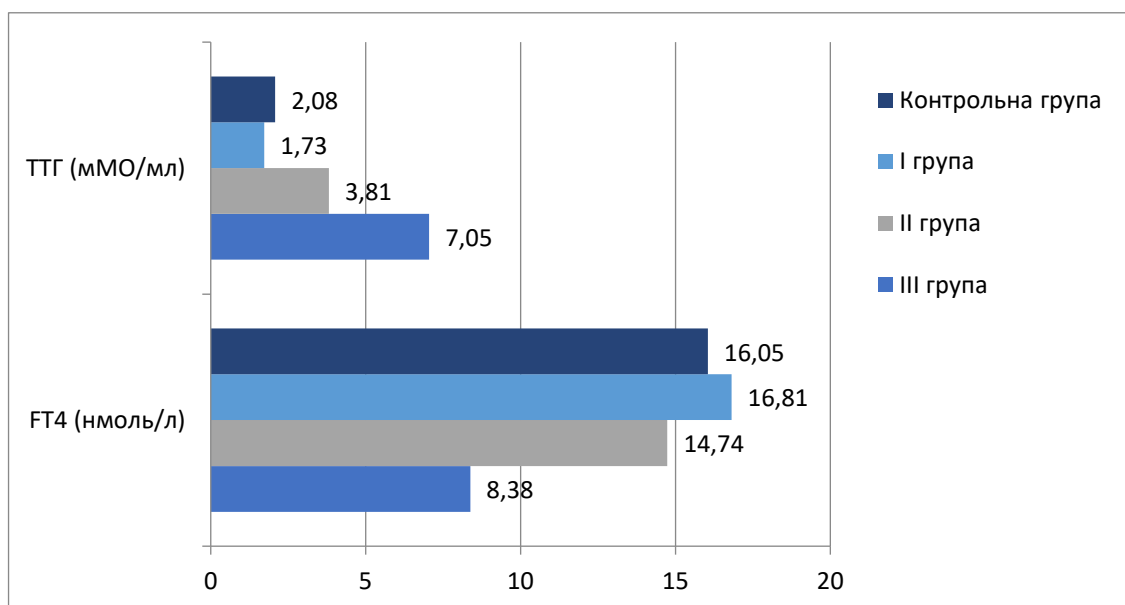


Рисунок 4.7 – Секреція тиреотропного гормону і вільного тироксину у обстежених жінок

Рівні вільного трийодтироніну (FT₃, референтний інтервал 1,3-3,1 нмоль/л) були достовірно нижчі, ніж у практично здорових жінок контрольної групи. Середні рівні FT₃ у хворих з ГТ до лікування були визначені в межах (3,07 ± 0,09) нмоль/л (p<0,05) у пацієнтів I групи, (2,20 ± 0,16) нмоль/л (p<0,05) в II групі, (0,92 ± 0,19) нмоль/л (p<0,05) в III групі. В обстежених жінок контрольної групи рівень трийодтироніну становив (4,54 ± 0,09) нмоль/л.

Одноразово, на етапі відбору пацієнтів, проводилося визначення концентрації АТПО (нормативні величини <34 МО/мл) та АТТГ (нормативні величини <115 МО/мл) для підтвердження автоімунного генезу ГТ.

При аналізі показників рівня титру антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну відзначалося статистично достовірне підвищення їх рівня у жінок

з ГТ порівняно з даними контрольної групи жінок без дисфункції ЩЗ (див. табл. 4.11). Середній вміст АТПО у жінок I групи становив $(62,10 \pm 15,30)$ МО/мл ($p < 0,001$), в II групі – $(94,84 \pm 11,27)$ МО/мл ($p < 0,05$), в III групі – $(170,05 \pm 10,98)$ МО/мл ($p < 0,0001$). У жінок контрольної групи показник АТПО був у межах норми і становив $(21,44 \pm 10,26)$ МО/мл.

Кількість в крові антитіл до тиреоглобуліну змінювалася аналогічно, у жінок I групи були на рівні $(157,21 \pm 34,32)$ МО/мл ($p < 0,05$), в II групі – $(126,16 \pm 46,56)$ МО/мл ($p < 0,001$), в III групі – $(189,93 \pm 43,38)$ МО/мл ($p < 0,05$). У жінок контрольної групи не виявлено достовірної різниці їх величин від норми, рівень антитіл становив в середньому $(44,25 \pm 18,69)$ МО/мл.

Аналіз проведених кореляційних зв'язків між рівнями ТТГ та тиреоїдними гормонами (табл. 4.12) виявив достовірно сильний негативний кореляційний взаємозв'язок ТТГ з FT_3 ($r = -0,7919$, $p = 0,0001$) і FT_4 ($r = -0,7288$, $p = 0,002$) у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ, що пояснює регуляторний вплив гіпоталамо-гіпофізарної системи на функцію ЩЗ.

Таблиця 4.12 – Кореляційні зв'язки між рівнем тиреотропного гормону та вільного трийодтироніну, вільного тироксину, концентрацією антитіл до тиреопероксидази, тиреоглобуліну, естрадіолом, фолікулостимулюючим, лютеїнозуючим гормонами та пролактином, (Spearman)

Показники	Тиреотропний гормон (ТТГ)	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
FT_3 , нмоль/л	-0,7919	0,000
FT_4 , нмоль/л	-0,7288	0,002
АТПО, МО/мл	0,4213	0,002
АТТГ, МО/мл	0,3926	0,001
Естрадіол, пг/мл	-0,6314	0,002
ФСГ, мМО/л	0,4328	0,001
ЛГ, мМО/л	0,3644	0,006
Пролактин, нг/мл	0,5318	0,004

Відсутність позитивної кореляції між ТТГ і периферичними тиреоїдними гормонами у пацієток з ГТ зумовлена існуванням тривалих адаптивно-компенсаторних фізіологічних процесів при гіпотиреоїдній дисфункції.

В результаті проведеного кореляційного аналізу були виявлені прямі кореляційні зв'язки між рівнями ТТГ і АТПО ($r=0,4213$, $p=0,002$) та ТТГ і АТТГ ($r=0,3926$, $p=0,001$), що вказує на автоімунний механізм розвитку ГТ у обстежених жінок перименопаузального віку.

Зміна функціонального стану ЩЗ стає своєрідним пусковим моментом для різноманітних гормональних та метаболічних порушень. За даними літератури у жінок в перименопаузі захворювання ЩЗ сягають свого піку, а супутні ендокринні розлади репродуктивних органів створюють фон, на який накладаються дисгормональні чинники [25, 27].

З метою вивчення особливостей гормонального гомеостазу, що відбувається у жінок в перименопаузі проводилось визначення вмісту статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину) та гормону фолікулярного резерву яєчників – (АМГ).

Результати лабораторних даних щодо статевих гормонів жінок перименопаузального віку контрольної групи та жінок з ГТ без проявів КС показали незначне зниження середніх рівнів естрадіолу на тлі збільшення рівнів гонадотропних гормонів ЛГ та ФСГ (табл. 4.13). Дані показники відрізнялися від норми, але не так суттєво, як у пацієток досліджуваних груп хворих на ГТ.

Середні показники рівнів естрадіолу були знижені у всіх обстежених жінок, відносно діапазону норми для періоду перименопаузи, що пов'язано зі зниженням секреції естрогенів під час менопаузи. У жінок III групи були виявлені найнижчі показники естрадіолу ($(0,18 \pm 0,02)$ пг/мл, $p<0,001$), на відміну від пацієток I та II групи ($(0,20 \pm 0,04)$ пг/мл і $(0,22 \pm 0,05)$ пг/мл, $p<0,05$) та контрольної групи ($(0,29 \pm 0,31)$ пг/мл) у яких цей показник був нижче норми але не так виражено, як у жінок з ГТ.

Таблиця 4.13 – Порівняльний аналіз гормональних показників обстежених жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	I група	II група	III група
Естрадіол, пг/мл	0,29 ± 0,31	0,20 ± 0,04*	0,22 ± 0,05*	0,18 ± 0,02**
ФСГ, мМО/л	26,04 ± 1,03	28,74 ± 1,34*	32,03 ± 2,31**	40,06 ± 1,93*
ЛГ, мМО/л	22,05 ± 1,09	26,53 ± 1,82*	37,82 ± 2,04*	49,56 ± 1,34**
Прогестерон, мМО/л	2,36 ± 0,31	1,96 ± 0,06*	1,43 ± 0,12**	1,03 ± 0,01*
Тестостерон, нмоль/л	2,26 ± 0,13	2,14 ± 0,09	1,78 ± 0,11	1,81 ± 0,21
АМГ, нг/мл	1,31 ± 0,09	1,04 ± 0,02	0,83 ± 0,03	0,61 ± 0,04
Пролактин, нг/мл	10,3 ± 1,2	10,4 ± 1,3	11,2 ± 1,1	11,7 ± 1,4
Примітка.* – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою достовірно ($p < 0,05$); 2. ** – $p < 0,001$.				

Визначення рівня ФСГ у пацієток з ГТ в перименопаузі показало значне підвищення даного показнику, так у пацієток I та II групи середнє значення становило ($28,74 \pm 1,34$) мМО/л ($p < 0,05$) та ($32,03 \pm 2,31$) мМО/л, ($p < 0,001$), в той час як у пацієток III групи цей показник був вірогідно вищим і становив ($40,06 \pm 1,93$) мМО/л, ($p < 0,05$). Така закономірність була виявлена і при дослідженні середніх рівнів ЛГ, збільшення його рівня у I та II групах відповідно становило ($26,53 \pm 1,82$) мМО/л та ($37,82 \pm 2,04$) мМО/л ($p < 0,05$), у пацієток III групи відмічалось зростання до ($49,56 \pm 1,34$) мМО/л ($p < 0,001$). Протягом дослідження відмічалось широке варіювання рівнів аналізованих гормонів, що пов'язане з тривалістю перименопаузи та вираженістю КС у жінок.

Аналіз рівня прогестерону в сироватці крові у обстежених пацієток перехідного віку без ознак КС показав незначне зниження рівня показника і його поступове зменшення у жінок перехідного віку при нормальних значеннях рівнів ФСГ та естрадіолу. У пацієток контрольної групи середній показник прогестерону

становив $(2,36 \pm 0,31)$ мМО/л. Суттєве зниження середніх рівнів прогестерону відбувалося при збільшенні рівня ТТГ, так у пацієток I та II групи значення показнику прогестерону становило $(1,96 \pm 0,06)$ мМО/л ($p < 0,05$) та $(1,43 \pm 0,12)$ мМО/л ($p < 0,001$) відповідно. У жінок III групи середній показник прогестерону становив $(1,03 \pm 0,01)$ мМО/л ($p < 0,05$). Слід зазначити, що рівні прогестерону прогресивно зменшувалися з віком пацієток (рис. 4.8).

Таким чином, початок перехідного періоду у жінок з поступовим зниженням рівня естрадіолу, прогестерону в перименопаузі на фоні незначного підвищення ФСГ та ЛГ є одним із ранніх гормональних маркерів початкового виснаження яєчників. Прогресуюче підвищення ФСГ та зменшення естрадіолу є передумовою подальшого розвитку клімактеричних порушень та клінічних проявів КС у жінок.

Середній рівень загального тестостерону (рис. 4.8) в сироватці крові у жінок контрольної групи становив $(2,26 \pm 0,13)$ нмоль/л, зменшений рівень спостерігався у групах обстеження без виявлення достовірної різниці. Так, у пацієток I групи в середньому становив $(2,14 \pm 0,09)$ нмоль/л та $(1,78 \pm 0,11)$ нмоль/л у жінок II групи і відповідно $(1,81 \pm 0,21)$ нмоль/л у пацієток III групи ($p > 0,05$), що можна пояснити зменшення секреції тестостерону яєчникового походження при збереженій секреції частини тестостерону наднирничкового походження.

У всіх пацієток із збільшенням віку перименопаузального переходу відмічалось поступове зниження рівнів антимюлерового гормону (рис. 4.8). Середні рівні показників АМГ у жінок з ГТ знаходилися нижче контрольної групи пацієток ($(1,31 \pm 0,09)$ нг/мл). Аналізуючи рівні АМГ відмічалось зниження показників у пацієнтів з наявністю КС в порівнянні з пацієнтками без проявів КС. У пацієток I групи середній рівень АМГ становив $(1,04 \pm 0,02)$ нг/мл та $(0,83 \pm 0,03)$ нг/мл у жінок II групи і відповідно $(0,61 \pm 0,04)$ нг/мл у пацієток III групи ($p > 0,05$) без достовірної різниці. Поступове зниження рівня АМГ у віці менопаузального переходу, з кожним циклом призводить до остаточного виснаження оваріального резерву і початку менопаузи.

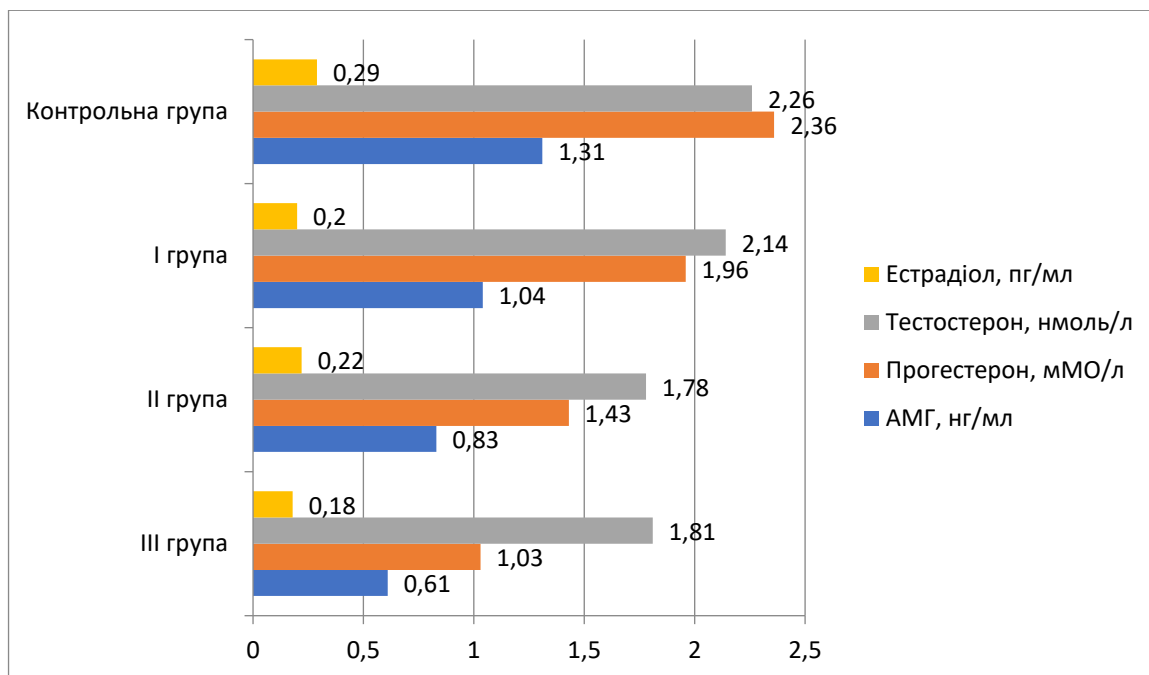


Рисунок 4.8 – Секреція естрадіолу, прогестерону, тестостерону, антимюлерового гормону в обстежених жінок

Аналізуючи рівень пролактину у всіх групах відмічалось незначне підвищення його рівня без достовірної різниці в порівнянні з контрольною групою жінок. Не спостерігалось достовірного зростання його рівня з тривалістю перименопаузального віку та рівнем ТТГ.

Аналіз показників статевих гормонів у жінок перименопаузального віку показав зниження їх рівнів на фоні підвищення гонадотропних гормонів у всіх обстежених пацієнток та вплив виснаження фолікулярного апарату яєчників на продукцію гіпофізарних гормонів. Згідно отриманих даних дисгормональні зміни були виражені у пацієнток з ГТ та клімактеричним синдромом.

Перехідний період між нормальною репродуктивною функцією та клімактерієм супроводжується гормональними змінами, механізми прямого та зворотного позитивного та негативного зв'язків створюють різноманітні комбінації як репродуктивних гормонів, так і регуляторів їх секреції.

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнями гормональних порушень встановлено певні особливості гормонального гомеостазу в жінок перименопаузального віку з гіпофункцією ЩЗ (див. табл. 4.12).

Виявлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між ТТГ і естрадіолом ($r=-0,6314$, $p=0,002$). Крім того, простежувався зв'язок між збільшенням рівня ТТГ і ФСГ, виявлено прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r=0,4328$, $p=0,001$), між рівнем секреції ТТГ і ЛГ виявили середню пряму кореляцію ($r=0,3644$, $p=0,006$). Власні дослідження виявили середньої сили пряму кореляцію у хворих з ГТ між рівнем секреції ТТГ і кількістю в сироватці крові пролактину ($r =0,5318$, $p=0,004$).

Що стосується АМГ, тестостерону, прогестерону то достовірних взаємозв'язків секреції цих гормонів з ТТГ у пацієток не встановлено, хоча виявлена тенденція до зниження їх секреції у жінок в перименопаузі.

Для підтвердження теорії імуномодуючого впливу вітаміну D у патогенезі аутоімунних захворювань ЩЗ, нами проведено кореляційний аналіз та визначено взаємозв'язки між рівнем вітаміну D і рівнем гормональних показників ЩЗ та гіпофізарно-яєчникової системи жінок перименопаузального віку хворих на ГТ (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та гормональними показниками у жінок з гіпотиреозом

Параметри	Коефіцієнт кореляції (Spearman), r	Коефіцієнт достовірності, p
ТТГ, мМо/мл	-0,7214	0,007
FT ₃ , пмоль/л	0,4622	0,006
FT ₄ , пмоль/л	0,4434	0,009
АТПО, Мо/мл	-0,7704	0,043
АТТГ, Мо/мл	-0,6912	0,002
Естрадіол, пг/мл	0,5817	0,000
АМГ, нг/мл	0,3306	0,004
Прогестерон, мМО/л	0,2836	0,005

У обстежених жінок нами встановлено достовірно сильний негативний кореляційний зв'язок між 25(OH)D і АТПО ($r=-0,7704$, $p=0,043$), АТТГ ($r=-0,6912$, $p=0,002$) та рівнем ТТГ ($r=-0,7214$, $p=0,007$). Позитивні кореляції середньої сили

були встановлені з рівнем FT₃ ($r=0,4622$, $p=0,006$) та FT₄ ($r=0,4434$, $p=0,009$). Наші результати свідчать, що дефіцит вітаміну D також корелюється із зниженням функції ЩЗ та наявністю АТПО і АТТГ. Аналогічні результати, отримані дослідниками I.V. Паньків, Viktoria F. Koehler¹ et al., які виявили підвищення частоти дефіциту вітаміну D серед хворих з аутоімунною патологією ЩЗ, особливо з аутоімунним тиреоїдитом [203, 204].

Проведений аналіз кореляційного зв'язку засвідчив, що рівень статевих стероїдних гормонів в перименопаузі тісно корелює з рівнем вітаміну D. Взаємозв'язок 25(OH)D з рівнем естрадіолу засвідчив наявність достовірно прямого кореляційного зв'язку середньої сили ($r=0,5817$, $p=0,000$), причому показники залишалися статистично значущими у пацієток з ожирінням і поправкою на підвищений ІМТ. На основі встановленого нами зв'язку між рівнями вітаміну D та параметрами надмірної маси тіла, такими як ІМТ і окружність талії, встановлено, що недостатність вітаміну D може бути предиктором формування клімактеричних і метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку.

Нами виявлено статистично значимий зв'язок середньої сили між рівнями 25(OH)D та АМГ ($r=0,3306$, $p=0,004$) у жінок перименопаузального віку, що може свідчити про вплив вітаміну D на функцію гранульозних клітин. Даний зв'язок підтверджує концепцію Mesinovic J. et al., про роль вітаміну D у процесах ферментативної конверсії андрогенів в естрогени у гранульозних клітинах, згідно з якою гіповітаміноз D може розглядатися як один із чинників порушення репродуктивної функції [205].

Встановлено помітний прямий кореляційний зв'язок між вітаміном D та прогестероном ($r=0,2836$, $p=0,005$), що засвідчує низку доказів про роль вітаміну D, як і статевих гормонів, в моделюванні репродуктивних процесів у жінок, зокрема впливаючи на синтез естрадіолу, прогестерону та АМГ у здорових жінок [206].

Серед обстежених пацієток нами не встановлено достовірної кореляції між рівнем 25(OH)D і тестостероном та гонадотропними гормонами – ФСТ, ЛГ, пролактином ($p>0,05$), що підтверджує ряд доказів про більш складні механізми впливу D-гормону на репродуктивну систему [207, 208].

Таким чином, гіпофункція ЩЗ у жінок перименопаузального віку сприяє підвищенню продукції ФСГ, ЛГ, пролактину, що призводить до зниження естрогенпродукуючої функції яєчників і зниженню рівня АМГ, прогестерону, тестостерону. Результати проведеного порівняльного дослідження взаємозв'язку дисфункції ЩЗ з дисгормональними змінами репродуктивних органів свідчать, що аутоімунний тиреоїдит є чинником ризику раннього розвитку клімактеричних порушень у жінок з ГТ. Зазначене обґрунтовує необхідність проведення своєчасної діагностичної та лікувально–профілактичної роботи для забезпечення динамічного спостереження за жінками групи ризику.

D-гіповітаміноз в організмі жінки призводить до виражених менопаузальних порушень, що дає підстави рекомендувати визначення рівня 25(OH)D у плазмі крові для вчасного виявлення та корекції гіповітамінозного стану у жінок перименопаузального віку. Отримані результати необхідно враховувати при розробці тактики лікувально-профілактичних заходів і своєчасної корекції дисгормональної патології репродуктивних органів, особливо у жінок з ГТ в перехідному перименопаузальному періоді.

4.5 Оцінка вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у вуглеводному та ліпідному обміні, зокрема в регуляції загального обміну, метаболізмі глюкози й окисненні ліпідів [209]. Існують суперечливі результати досліджень щодо первинних змін метаболічного обміну при дисфункції тиреоїдних гормонів при ГТ та супутніми змінами гормонального профілю у жінок перименопаузального віку, що визначили необхідність вивчення особливостей метаболічних порушень в жінок у періоді перименопаузи з ГТ та без порушення функції ЩЗ.

Проводячи порівняльний аналіз основних біохімічних показників (табл. 4.15) пацієнток до початку лікування з ГТ та контрольною групою практично здорових жінок в перехідному віці, порушення вуглеводного обміну виявлено у 5 (16,7 %)

жінок контрольної групи та у 38 (26, %) жінок сумарно в усіх групах з ГТ. Згідно критеріїв виключення, хворі з цукровим діабетом не включалися в дослідження. Глюкозу в крові натще $>5,6$ ммоль/л вважали одним з критеріїв метаболічного синдрому, за рекомендаціями IDF. При обстеженні пацієток контрольної групи порушення вуглеводного обміну діагностовано вперше. Рівень глюкози в крові в середньому становив $(4,91 \pm 0,32)$ ммоль/л, показник HbA1c – $(4,22 \pm 0,24)$ %. У контрольній групі в однієї жінки діагностовано гіперглікемію натще і у двох жінок порушення толерантності до глюкози.

Таблиця 4.15 – Порівняльний аналіз біохімічних показників крові пацієток досліджуваних груп, (M \pm m)

Біохімічні показники	Групи хворих			
	контрольна	I група	II група	III група
Глюкоза, ммоль/л	4,91 \pm 0,32	5,32 \pm 0,81	5,48 \pm 0,63	5,97 \pm 0,42*
Інсулін, мкОд/мл	8,93 \pm 1,25	15,04 \pm 1,37	19,42 \pm 1,08*	27,92 \pm 0,93*
HbA1c, %	4,22 \pm 0,24	5,43 \pm 0,62	5,41 \pm 0,82	5,84 \pm 0,11*
Індекс НОМА-IR	2,21 \pm 0,04	2,43 \pm 0,31*	2,73 \pm 0,11*	3,57 \pm 0,08**
ЗХС, ммоль/л	3,19 \pm 0,17	4,23 \pm 0,02*	4,43 \pm 0,21*	6,61 \pm 0,11**
ТГ, ммоль/л	1,87 \pm 0,12	2,46 \pm 0,36	2,66 \pm 0,14	4,03 \pm 0,10*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 \pm 0,03	1,14 \pm 0,03**	1,16 \pm 0,07**	1,01 \pm 0,18**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,54 \pm 0,06	2,76 \pm 0,03*	2,82 \pm 0,01*	3,97 \pm 0,06*
Коефіцієнт атерогенності (КА)	2,13 \pm 0,09	2,69 \pm 0,11*	3,64 \pm 0,08*	3,83 \pm 0,14*
Примітка. * – відмінність даних показників порівняно з контрольною групою достовірно (p<0,05); ** – p<0,001 .				

Середній рівень глюкози у жінок з ГТ становив $(5,49 \pm 0,06)$ ммоль/л, що відповідало референтним значенням. Гіперглікемія натще виявлена у 17 (11,6 %) пацієток, у 22 (15,1 %) жінок встановлено порушення толерантності до глюкози серед усіх обстежених з ГТ: у I групі в 3 хворих (2,3 %), у II групі – 5 осіб (3,4 %), у III групі – 14 пацієнтів (9,6 %). У жінок із ГТ показники вуглеводного обміну (рис. 4.9) суттєво не відрізнялися: у жінок I групи рівень глікемії становив

($5,32 \pm 0,81$) ммоль/л і HbA1c – ($5,43 \pm 0,62$) %, у II групі – ($5,48 \pm 0,63$) ммоль/л і ($5,41 \pm 0,82$) % відповідно ($p > 0,05$), у жінок III групи рівень глікемії був підвишеним і дорівнював ($5,97 \pm 0,42$) ммоль/л, показник HbA1c становив ($5,84 \pm 0,11$) %, ($p < 0,05$).

Рівень базального інсуліну натще перевищував межі референтних значень у 46 (31,5 %) пацієток з ГТ і в середньому становив ($22,63 \pm 0,88$) мкОД/мл, при цьому в III і II групах цей показник був достовірно вищий (($27,92 \pm 0,93$) мкОД/мл і ($19,42 \pm 1,08$) мкОД/мл) порівняно з I та контрольною групами – ($15,04 \pm 1,37$) мкОД/мл і ($8,93 \pm 1,25$) мкОД/мл, відповідно ($p < 0,05$). У III групі показник інсуліну значно перевищував показники контрольної групи, що вказує на зв'язок порушень вуглеводного обміну з гіпофункцією ЩЗ.

У жінок з ГТ виявлено значне збільшення індексу НОМА-IR порівняно з контрольною групою жінок у віці менопаузального переходу. На підставі значень індексу НОМА-IR виявлено інсулінорезистентність у 4 (13,3 %) жінок контрольної групи та у 47 (32,2 %) жінок з ГТ у віці менопаузального переходу, ($p < 0,05$). Зміни чутливості тканин до інсуліну спостерігалися частіше у жінок III групи із надмірною масою тіла та ожирінням, середній рівень НОМА-IR становив ($3,57 \pm 0,08$), ($p < 0,001$). Збільшення маси тіла та метаболічні порушення, що розвиваються в періоді менопаузального переходу, посилюються гормональною недостатністю яєчників та гіпофункцією ЩЗ, проте механізми цих взаємозв'язків до кінця не вивчені.

З метою встановлення взаємозалежних зв'язків між показниками функції ЩЗ та станом вуглеводного обміну і показниками інсулінорезистентності при ГТ, проводився парний та множинний кореляційний аналіз за Пірсоном. Виявлено прямі кореляційні зв'язки між ТТГ та НОМА-IR ($r = 0,4438$, $p = 0,0013$), встановлено кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем АТПО та НОМА-IR ($r = 0,4977$, $p = 0,002$) та негативні кореляції між рівнями FT₃ ($r = -0,3056$, $p = 0,001$) і FT₄ ($r = -0,2802$, $p = 0,000$), ($p < 0,05$), що вказують на наявні взаємозалежні зв'язки між гіпофункцією ЩЗ та порушенням чутливості тканин до інсуліну. Прямий кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між НОМА-IR та ІМТ ($r = 0,6702$,

$p=0,000$), ОТ ($r=0,5812$, $p=0,003$). Результати нашого дослідження співпадають з висновками ряду дослідників, щодо наявності інсулінорезистентності при ГТ, що пояснюється периферичною нечутливістю до інсуліну за рахунок порушення регуляції окислювальних процесів із зниженням кровотоку в м'язовій та жировій тканинах організму [210, 211].

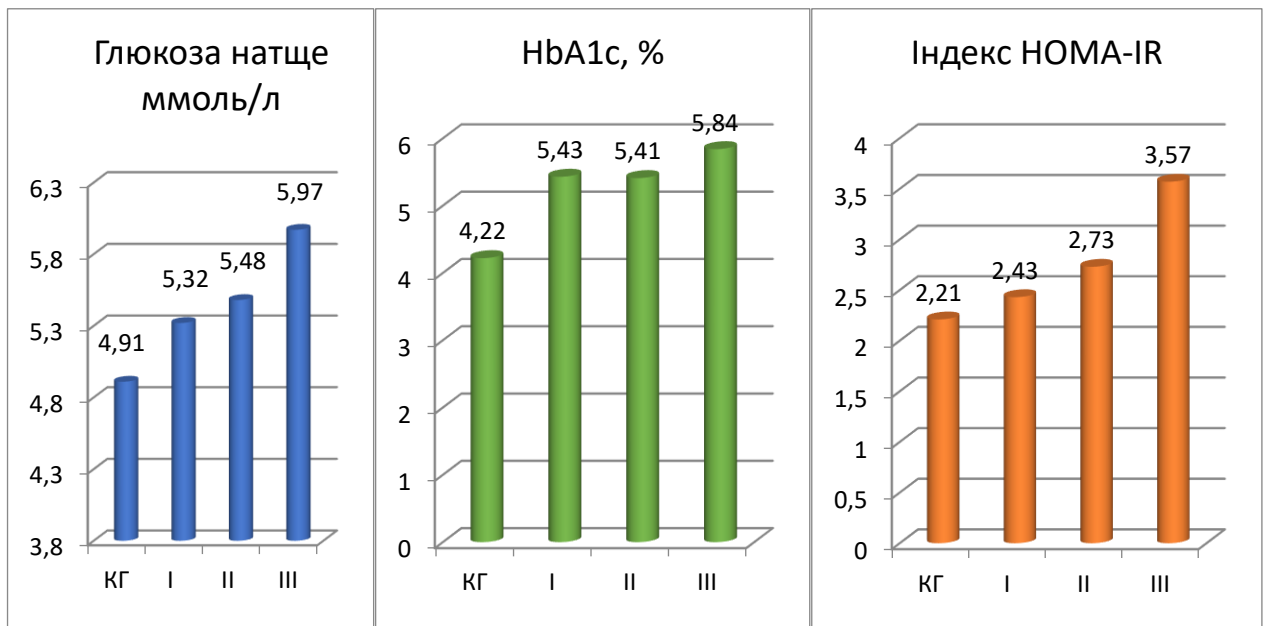


Рисунок 4.9 – Показники глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності у жінок перименопаузального віку

При вивченні кореляційних зв'язків між рівнями гормонів жіночої репродуктивної системи та вуглеводним показниками нами виявлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між естрадіолом і НОМА IR ($r=-0,3643$, $p=0,001$), що вказує на важливу роль фізіологічного естрогенового дефіциту у формуванні метаболічних порушень.

Отже, незважаючи на відповідність середніх показників вуглеводного обміну, нами виявлено порушення на стадії предіабету в 32,2 % жінок з ГТ. При цьому найбільш виражені відхилення від референтних показників були зафіксовані у жінок III групи з субкомпенсованим ГТ із рівнем ТТГ вище 4,1 мМО/мл в поєднанні з надмірною масою тіла, ожирінням та вираженими клімактеричними зрушеннями.

Порушення ліпідного обміну є одним із найбільш важливих чинників розвитку метаболічного синдрому у жінок перехідного періоду з тиреоїдною дисфункцією. Своєчасна діагностика і профілактика дисліпідемій вкрай необхідна для досліджуваної популяції жінок.

Серед жінок перименопаузального віку патологічні зміни показників ліпідного спектру було виявлено у 8 (26,6 %) жінок контрольної групи та у 89 (60,9 %) жінок з ГТ.

Серед патологічних змін ліпідного профілю у жінок перименопаузального віку з ГТ, представлених на рисунку 4.10 та 4.11, найчастіше відзначалося підвищення рівнів ХС ЛПНЦ (понад 2,6 ммоль/л) – у 76 (52,1 %) пацієток, переважно за рахунок III групи жінок із ГТ та надмірною масою тіла або ожирінням.

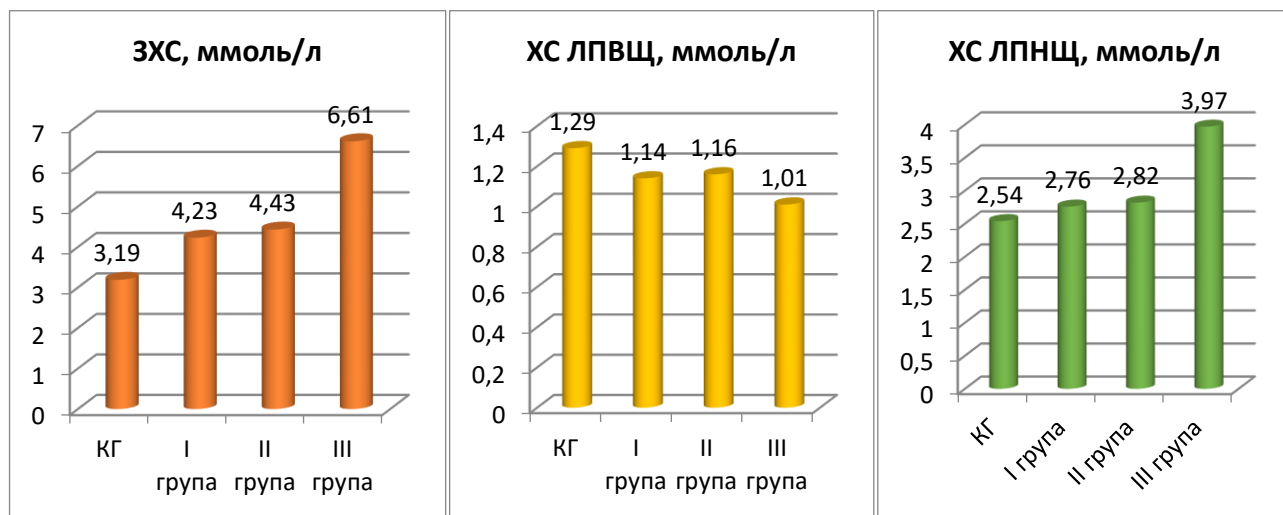


Рисунок 4.10 – Показники ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЦ у жінок перименопаузального віку

При обстеженні пацієток контрольної групи рівень ХС ЛПНЦ в крові в середньому становив $(2,54 \pm 0,06)$ ммоль/л, при цьому в III і II групах цей показник був достовірно вищий ($(3,97 \pm 0,06)$ ммоль/л і $(2,92 \pm 0,01)$ ммоль/л) порівняно з контрольною групою і відповідно в I групі становив $(2,76 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

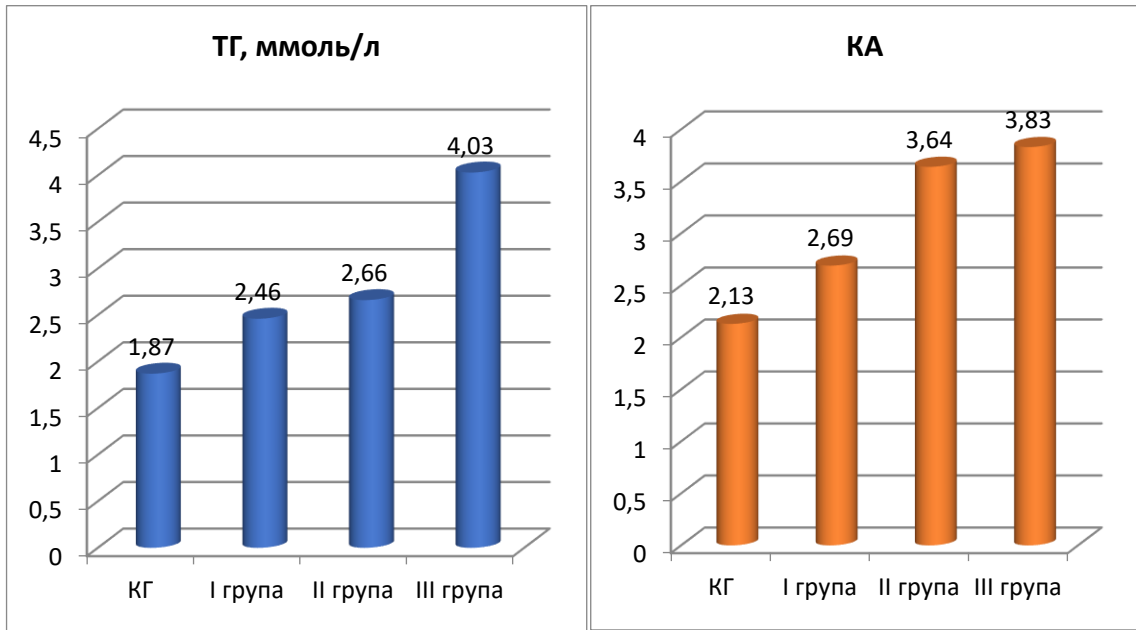


Рисунок 4.11 – Показники ТГ та КА у жінок перименопаузального віку

Другою за частотою виявлення змін в ліпідогамі було зниження рівня фракції ХС ЛПВЩ (нижче $<1,29$ ммоль/л) у 69 (47,3 %) жінок. Середній рівень ХС ЛПВЩ у всіх обстежених жінок становив $(1,23 \pm 0,02)$ ммоль/л. В III групі цей показник був достовірно нижчий $((1,01 \pm 0,18)$ ммоль/л) і порівняно з I групою $((1,14 \pm 0,03)$ ммоль/л), II групою $((1,16 \pm 0,07)$ ммоль/л) та контрольною групою $((1,29 \pm 0,03)$ ммоль/л) відповідно ($p < 0,001$). Таким чином, ні в одній із груп рівень ЗХ ЛПВЩ не відповідав рекомендованому значенню.

Наступною за частотою ліпідних змін було підвищення рівня триацилгліцеролів (вище 1,7 ммоль/л) у жінок перименопаузального віку. При цьому, найвищий показник ТГ зафіксовано в жінок III групи $((3,27 \pm 0,09)$ ммоль/л, $p < 0,05$), а в групах I, II – був збільшеним незначно і між групами істотно не відрізнявся $((2,76 \pm 0,03)$ ммоль/л; $(2,82 \pm 0,01)$ ммоль/л, відповідно). У контрольній групі середній рівень ТГ становив $(1,87 \pm 0,12)$ ммоль/л.

Патологічні зміни рівня ЗХС у жінок перименопаузального віку виявили в незначної частини пацієнок контрольної групи у 13,7 %, середній рівень ЗХС становив $(3,19 \pm 0,17)$ ммоль/л. Гіперхолестеринемію понад 5,2 ммоль/л відзначали в 54 (36,9 %) жінок з ГТ. У III групі середній рівень становив $(6,61 \pm 0,11)$ ммоль/л

і був достовірно вищий ($p < 0,001$) в порівнянні з I та II групами ($(4,23 \pm 0,02)$ ммоль/л; $(4,43 \pm 0,21)$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Підвищення показника КА у жінок з ГТ виявлялося частіше ніж у жінок перименопаузального віку без тиреопатій. Середнє значення КА в контрольній групі становило $(2,13 \pm 0,09)$. В усіх досліджуваних групах спостерігалось збільшення показника КА, який дорівнював $(2,69 \pm 0,11)$; $(3,64 \pm 0,08)$; $(3,83 \pm 0,14)$, відповідно в I-III групах, ($p < 0,05$). Найбільше підвищення показника спостерігалось у жінок III групи, тобто перебіг ГТ у жінок перименопаузального віку із супутнім ожирінням та надмірною масою тіла, супроводжується більш вираженими порушеннями ліпідного профілю, що є несприятливим прогностичним критерієм, як для перебігу менопаузи, так і основного захворювання. КА був збільшеним вдвічі в жінок III групи, ніж інших досліджуваних груп, що підтверджує тенденцію до погіршення ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з субкомпенсованим ГТ при наявності клімактеричних порушень та ознак клімактеричного синдрому.

Після проведення кореляційного аналізу даних гормонального статусу ЩЗ і ліпідного профілю було виявлено позитивні кореляції середньої сили між рівнями ТТГ і ЗХС ($r = 0,4537$, $p = 0,0000$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,4159$, $p = 0,0001$), КА ($r = 0,3653$, $p = 0,0016$), слабкої сили – з ТГ ($r = 0,1327$, $p = 0,0024$), негативну кореляцію спостерігали з ХС ЛПВЩ ($r = -0,3467$, $p = 0,0431$), зміни представлені на рис. 4.12.

Натомість FT_4 виявляв протилежну динаміку, оскільки асоціювався у зворотному напрямку із ЗХС ($r = -0,3512$, $p = 0,0018$), виявлено зворотній слабкий зв'язок з ХС ЛПНЩ ($r = -0,2754$, $p = 0,0471$) та КА ($r = -0,1867$, $p = 0,0526$) без вірогідних зв'язків із ХС ЛПВЩ і ТГ. Вільний трийодтиронін також негативно корелював із ЗХС ($r = -0,2874$, $p = 0,0016$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,2664$, $p = 0,0316$), КА ($r = -0,2017$, $p = 0,0217$), інших взаємозв'язків з показниками ліпідного профілю не встановлено.

Після проведення кореляційного аналізу в обстежуваних жінок визначено позитивні взаємозв'язки середньої сили між рівнями АТПО та ЗХС ($r = 0,6713$, $p = 0,0001$), КА ($r = 0,6047$, $p = 0,0004$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,5826$, $p = 0,0001$), ТГ ($r = 0,4842$, $p = 0,0014$), спостерігали негативну кореляцію помірної сили з ХС ЛПВЩ ($r =$

0,3448, $p=0,0001$). Виявлено позитивну кореляцію середньої сили між рівнями АТТГ та ХС ЛПВЩ ($r=0,4132$, $p=0,0002$), КА ($r=0,4028$, $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ ($r=0,3922$, $p=0,0032$), ЗХС ($r=0,3029$, $p=0,0001$), слабкої сили – з ТГ ($r=0,2615$, $p=0,0423$) ($p<0,05$).

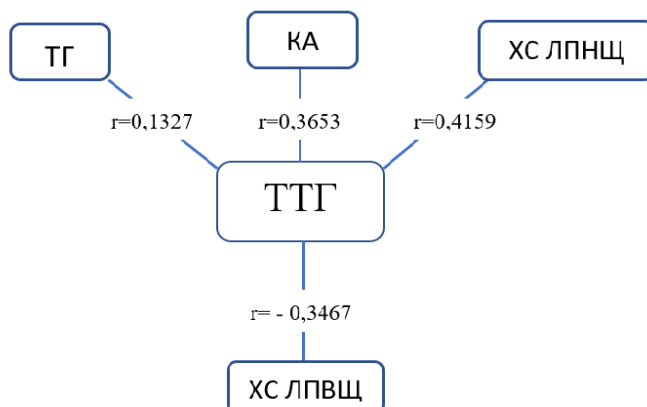


Рисунок 4.12 – Особливості кореляційних залежностей (r) рівня ТТГ від біохімічних параметрів ліпідного профілю у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

При вивченні взаємозв'язків між рівнями гормонів жіночої репродуктивної системи та ліпідними показниками нами виявлено кореляційні зв'язки помірної сили між рівнем естрадіолу і ХС ЛПВЩ ($r=0,4985$, $p=0,0004$), АМГ та ХС ЛПВЩ ($r=0,3857$, $p=0,0001$). Дані зміни представлені на рис. 4.13.

Проведений аналіз показав наявність зворотнього кореляційного зв'язку помірної сили між естрадіолом і ХС ЛПНЩ ($r=-0,4157$, $p=0,0024$) та КА ($r=-0,3655$, $p=0,0004$), виявлений негативний слабкий зв'язок між естрадіолом і ТГ ($r=-0,2387$, $p=0,0097$).

Настання менопаузи з віком асоціюється з порушеннями ліпідного обміну та збільшенням атерогенності плазми крові, які починаються вже в періоді раннього менопаузального переходу, але найбільшої виразності вони досягали на фоні дисфункції ЩЗ, особливо при субкомпенсованому ГТ.

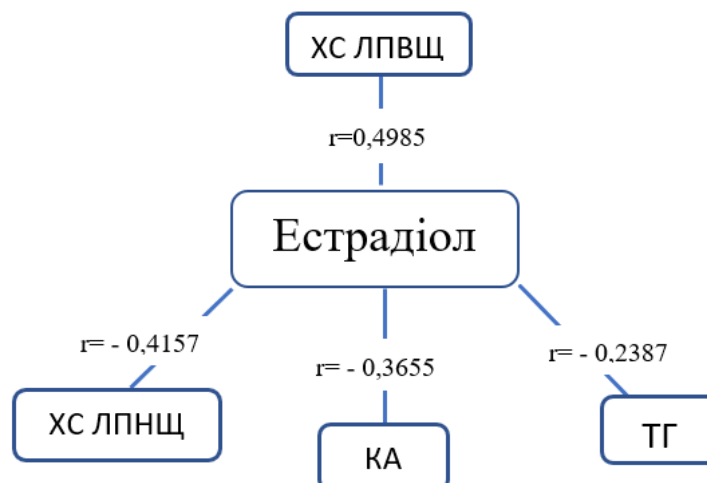


Рисунок 4.13 – Особливості кореляційних залежностей (r) рівня естрадіолу від біохімічних параметрів ліпідного профілю у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

В обстежуваних жінок перименопаузального віку з ГТ, спостерігали статистично значущі несприятливі порушення вуглеводного та ліпідного обміну, що виникають у жінок на фоні тиреоїдної дисфункції та вікового естрогенового дефіциту.

4.6 Особливості формування метаболічного синдрому та кореляційні взаємозв'язки його компонентів з рівнем вітаміну D у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Порушення вуглеводно-ліпідного обміну є важливим чинником розвитку МС в жінок перехідного менопаузального періоду з тиреоїдною дисфункцією. Своєчасна діагностика і профілактика МС вкрай необхідна для досліджуваної популяції жінок.

Діагностика МС проводилась відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III and ACC/AHA Guidelines (ATP-III, 2001, 2004, 2013), Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation,

IDF,2007,2017). Наявність трьох із нижче наведених критеріїв МС, а саме: абдомінального ожиріння, гіперглікемії більше за 5,6 ммоль/л, підвищення рівня ТГ, сечової кислоти, зниження вмісту ХС ЛПВЩ і артеріальної гіпертензії було підставою для діагностики менопаузального МС, згідно Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії [81].

МС діагностовано у 65 (44,5 %) жінок перименопаузального віку з ГТ. Вивчаючи вплив вітаміну D на розвиток метаболічних порушень ми проаналізували взаємозв'язки між рівнем 25(OH)D та параметрами вуглеводно-ліпідного обміну. Аналізуючи рівень забезпеченості вітаміну D у жінок перименопаузального віку з ГТ (рис. 4.14), виділено підгрупу жінок з дефіцитом вітаміну D та МС (n=54) і підгрупу з недостатністю вітаміну D та МС (n=11).

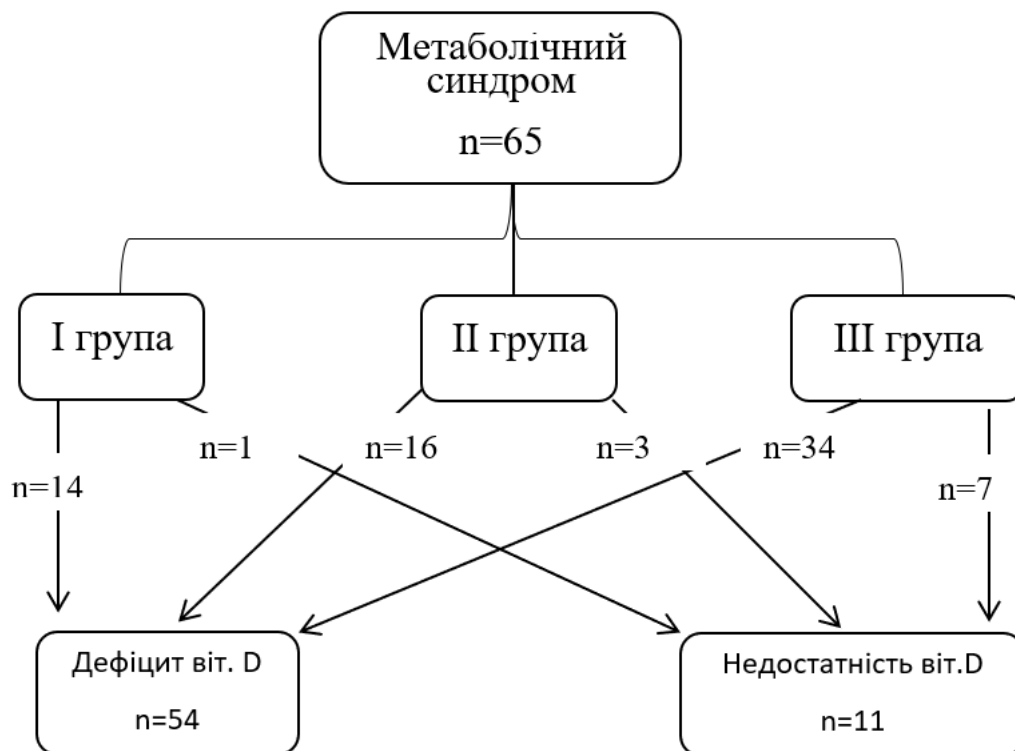


Рисунок 4.14 – Частота виявлення метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом на фоні недостатності та дефіциту вітаміну D

Таким чином, МС частіше спостерігався у жінок з дефіцитом вітаміну D у 29,6 % пацієнток III групи, у 13,9 % жінок II групи та 12,2 % жінок I групи. МС на

фоні недостатності 25(OH)D спостерігався у 34,4 % жінок, частіше у III групі з субкомпенсованим ГТ. Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок МС з дисфункцією ЩЗ та рівнем вітаміну D. Частота МС зростала з рівнем ТТГ у сироватці крові на фоні дефіциту і недостатності 25(OH)D і була вираженіша у пацієток III та II груп порівняно з I групою жінок.

На сьогоднішній день роль ожиріння при МС оцінюється неоднозначно. У розвитку МС надмірній масі тіла відводиться ключова роль, однак, дані літератури вказують на те, що ожиріння характерне не для всіх пацієток з МС [212-214]. МС може відзначатися у пацієток з нормальною масою тіла (ІМТ менше 25 кг/м²), що позначається як "метаболічне ожиріння при нормальній масі тіла". Серед жінок з ГТ у перименопаузальному віці та МС надмірна маса тіла спостерігалася у 27 (41,5 %) жінок, у 31 (47,7 %) ожиріння і у 7 (10,8 %) жінок нормальна маса тіла. Основні компоненти МС у жінок перименопаузального віку з ГТ представлено на рис. 4.15.

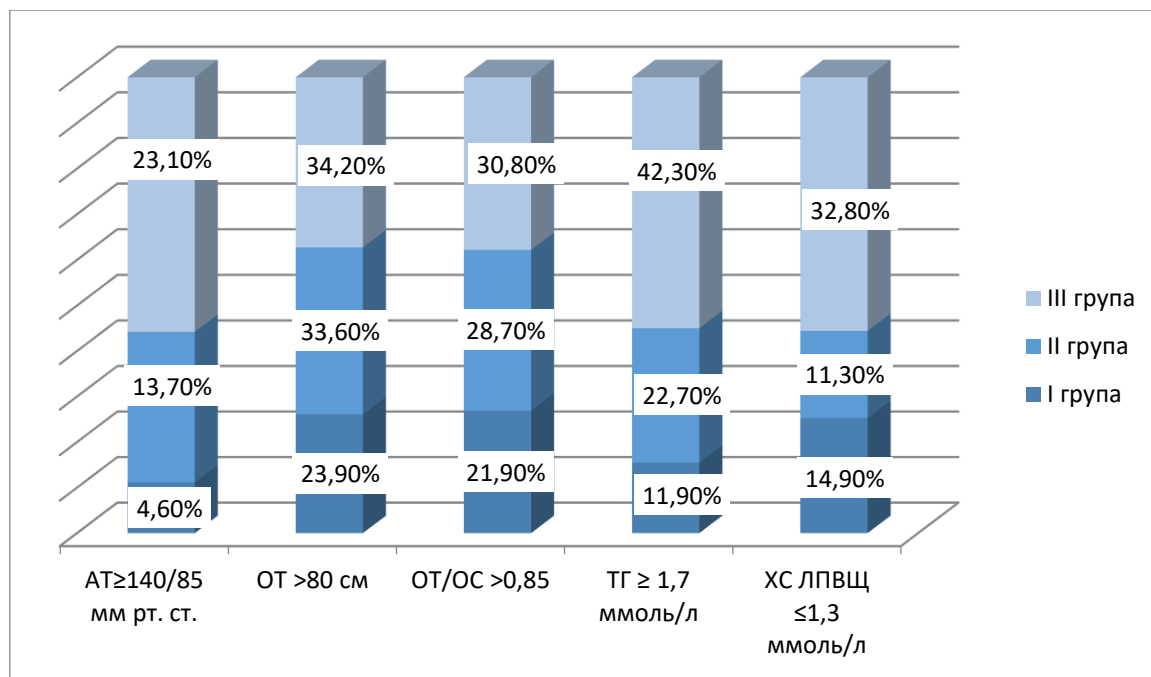


Рисунок 4.15 – Розподіл основних складових метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Антропометричні дослідження засвідчили, що в I групі і III групі переважала частка жінок з надмірною масою тіла – 27 (62,8 %) і 28 (53,8 %) відповідно, а

ожиріння I-го–II-го ступеня в II та III групах: 18 (34,6 %) і 25 (49,1 %) відповідно. При цьому ОТ>80 см у жінок I групи спостерігався у 23,9 %, у жінок II групи – 33,6 % та у жінок III групи – 34,2 % ($p<0,05$).

Співвідношення ОТ/ОС >0,85 у жінок I групи було у 21,9 %, що менше ніж у жінок II групи – 28,7 % та у жінок III групи – 30,8 %.

Особливістю МС у жінок з ГТ у перименопаузальному віці є більш виражені метаболічні та гормональні зміни у порівнянні з жінками перехідного віку без супутнього ГТ. У пацієток з ГТ та МС встановлено вищі рівні триацилгліцеролів (вище 1,7 ммоль/л) на фоні дефіциту вітаміну D. При цьому, найвищі показники ТГ зафіксовано в жінок III групи у 42,3 %, в II групі у 22,7 % і в I групі були збільшеними у 11,9 % випадків.

Другою за частотою виявлення змін в ліпідогамі було зниження рівня фракції ХС ЛПВЩ (нижче<1,29 ммоль/л) у 69 (47,3 %) жінок з ГТ та дефіцитом вітаміну D. Середній рівень ХС ЛПВЩ у жінок з МС становив $(1,01 \pm 0,18)$ ммоль/л. В III групі зниження рівня ХС ЛПВЩ спостерігалось у 32,8 % жінок, у II групі в 14,9 % і в I групі у 11,3 % пацієток.

Результати наших досліджень, співпадають з даними науковців, які підтверджують гіпотезу – порушення ліпідного обміну є предиктором зростання індексу маси тіла, ожиріння та розвитку МС у жінок хворих на ГТ [215-217].

Гіперглікемія натще виявлена у 17 (11,6 %) пацієток, у 22 (15,1 %) жінок встановлено порушення толерантності до глюкози серед обстежених пацієток з ГТ та дефіцитом вітаміну D: у I групі в 2,3 % хворих, у II групі – 3,4 %, у III групі – 9,6 % осіб. Зважаючи на вік обстежуваних, який передбачає компенсацію початкових порушень вуглеводного обміну, оцінювався також індекс НОМА-IR. Основною сполучною ланкою патогенезу менопаузального МС є інсулінорезистентність [218]. У жінок з ГТ та дефіцитом вітаміну D виявлено зміни чутливості тканин до інсуліну у 47 (32,2 %) жінок з ГТ. Більш чітка тенденція до вищого рівня НОМА-IR спостерігали у жінок III групи із надмірною масою тіла та ожирінням, середній рівень становив $(3,57 \pm 0,08)$, ($p<0,001$). Це ще раз наголошує на ключовій ролі ожиріння у розвитку МС.

У 14,3 % обстежених жінок із ГТ зафіксовано підвищений АТ, що свідчить про недостатній контроль АТ та ефективність прийому антигіпертензивних засобів. Так, у I групі АГ виявлена в 4,6 % жінок, в II групі – 13,7 %, в III групі АГ виявлена в 23,1 % випадків.

Відомо, що у жінок формування більшості метаболічних порушень, зокрема підвищення рівня сечової кислоти, спостерігається в перименопаузальному періоді [219, 220]. Результати наших досліджень показали, що середній рівень сечової кислоти у жінок перименопаузального віку з ГТ знаходився в межах референтних значень ((302,23 ± 18,16) мкмоль/л), лише в III групі відмічалася тенденція до незначного підвищення її рівня ((342,21 ± 16,11) мкмоль/л, $p > 0,05$). Гіперурикемія була зафіксована у 7 (7,4 %) жінок періоду раннього менопаузального переходу з компенсованим ГТ та у 13 (25,5 %) жінок з субкомпенсованим ГТ на фоні дефіциту вітаміну D, в усіх відзначено чітку тенденцію до підвищеної маси тіла.

Особливості кореляційних взаємозв'язків дефіциту вітаміну D з метаболічними розладами в жінок перименопаузального віку з ГТ, засвідчують лінійні зв'язки як з антропометричними параметрами так і з іншими складовими метаболічних зрушень, що збільшує ризик розвитку МС та кардіометаболічних ускладнень у даної популяції жінок (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D та вуглеводно-ліпідними показниками у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Параметри	Коефіцієнт кореляції r (Пірсона)	p
ІМТ, кг/м ²	-0,7418	0,0000
НОМА-IR	-0,5731	0,0003
Інсулін, мкОд/мл	-0,2472	0,0497
ЗХС, ммоль/л	-0,7242	0,0023
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,3654	0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	-0,5829	0,0003
Триацилгліцероли, ммоль/л	-0,4632	0,0002
КА	-0,6557	0,0001

Виявлено достовірно сильний від'ємний кореляційний зв'язок між концентрацією у сироватці крові 25(OH)D і ІМТ ($r=-0,7418$, $p=0,0000$), рівнем ЗХС ($r=-0,7242$, $p=0,0023$), середньої сили від'ємний кореляційний зв'язок 25(OH)D і КА ($r=-0,6557$, $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,5829$, $p=0,0003$), індексом резистентності НОМА ($r=-0,5731$, $p=0,0003$), ТГ ($r=-0,4632$, $p=0,0002$) та слабкий негативний зв'язок 25(OH)D з інсуліном ($r=-0,2472$, $p=0,0497$). Доведені позитивні кореляції середньої сили між рівнями 25(OH)D і ХС ЛПВЩ ($r=0,3654$, $p=0,0001$).

В обстежуваних жінок перименопаузального віку з ГТ, спостерігали статистично значущі несприятливі порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Найбільш розповсюдженими діагностичними критеріями МС у обстежених жінок були: збільшена окружність талії, дисліпідемія, гіперхолестеринемія. Виявлені взаємозв'язки між дефіцитом вітаміну D і складовими метаболічного синдрому, визначають ступінь метаболічного ризику в даної групи пацієнток.

Отримані нами результати свідчать, про найнижчі рівні вітаміну D у жінок з ГТ та МС. Дефіцит вітаміну D сприяє метаболічним порушенням у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Виявлені зміни вітамін D статусу та його прогресуюче зниження, знаходиться в зворотніх зростаючих взаємозв'язках з рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА, НОМА-IR та прямих взаєминах з ХС ЛПВЩ – як маркерами метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку з ГТ. Майже подібна зворотня закономірність виявлена з рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну, наведені дані свідчать про зростання індексу НОМА-IR, та інсулінемію, виявлено помірні вірогідні зв'язки між ним.

Отже, шляхом математичного аналізу отриманих біохімічних параметрів вуглеводно-ліпідного обміну та антропометричних даних, поглиблено розуміння суті їх патогенетичної взаємодії, ступенів взаємозалежності між ними та рівнем вітаміну D, підтверджена доцільність фармакологічної корекції виявлених метаболічних порушень у жінок із ГТ в перименопаузальному віці.

4.7 Порівняльна оцінка якості життя жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Дослідження якості життя на сьогоднішній день є важливим аспектом у всіх галузях медицини. Дисфункція ЩЗ в поєднанні з клімактеричним синдромом є синтропічною коморбідною патологією, щодо розвитку метаболічних, психопатологічних і неврологічних синдромів у жінок, патогенетичний негативний вплив яких посилюється при їх поєднанні. У свою чергу, клімактеричні розлади через своє різноманіття клінічних проявів, що розвиваються на фоні супутніх соматичних захворювань значно впливають на якість життя жінок.

За допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів не завжди можна визначити зміни фізичного, психічного та соціального статусу хворого, лише сам пацієнт може надати адекватну інформацію про ступінь свого задоволення різноманітними аспектами життя. Використання показника якості життя, що пов'язана зі здоров'ям, дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану.

За даними літератури, в останні роки здоров'я жінки вивчається найбільш інтенсивно на репродуктивному етапі, тоді як у перименопаузальному періоді, коли відбувається функціональне згасання репродуктивної системи, дані літератури обмежені про специфіку процесів, що відбуваються у жіночому організмі в менопаузальному перехідному періоді [84]. Перименопауза є одним із найкритичніших періодів у житті жінки. На сьогодні, будучи предметом пильної уваги, питання якості життя під час раннього періоду менопаузи залишається мало вивченим. Одним із напрямів нашого дослідження було вивчення динаміки основних показників якості життя жінок з ГТ у ранньому періоді менопаузи.

У ході проведеного дослідження була використана україномовна версія опитувальника SF-36 (Health Status Survey) для оцінки якості життя. Усі 36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування (Physical functioning – PF), рольове фізичне функціонування (Role-physical functioning – RP),

біль (Bodily pain – BP), загальне здоров'я (General health – GH), життєздатність (Vitality – VT), соціальне функціонування (Social functioning – SF), рольове (емоційне) функціонування (Role-emotional functioning – RE), психологічне здоров'я (Mental health – MH). Їх показники варіюють від 0 до 100 балів, де 100 – це повне здоров'я. За результатами оцінювання субшкал вираховуються сумарні фізичний (Physical Health Summary – PHS) та психічний (Mental Health Summary – MCS) показники здоров'я. Складові шкали фізичного компонента здоров'я (PHS) склали: фізичне функціонування; рольове функціонування, яке обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальний стан здоров'я. Складові шкали психічного показника здоров'я (MCS): психічне здоров'я; рольове функціонування, яке обумовлене емоційним станом; соціальне функціонування; життєва активність. Результати представляються у вигляді оцінок у балах за 8 шкалами, які складені таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень якості життя жінки. Порівняльний аналіз якості життя засвідчив, що у всіх жінок з ГТ показники були нижчими, від показників групи контролю, де переважали середній та високий рівень якості життя (табл. 4.17).

Таблиця. 4.17 – Якість життя жінок перименопаузального віку (абс., %)

Рівень якості життя	Контрольна група (n=30)	I група (n=43)	II група (n=51)	III група (n=52)
Високий	13 (43,3 %)	4 (9,3 %)	5 (9,8 %)*	1 (4,5 %)
Середній	17 (56,7 %)	22 (51,2 %)	32 (62,7 %)*	25 (48,1 %)*
Низький	-	17 (39,5 %)	14 (27,5 %)	26 (50 %)
Примітка: * $p < 0,05$ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою.				

Детальний аналіз компонентів якості життя показав, що сумарний показник якості життя був нижчий у жінок III групи з субкомпенсованим ГТ в порівнянні з контрольною групою жінок без дисфункції щитоподібної залози та I групою жінок із низьконормальним рівнем референтного інтервалу ТТГ. Спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показників як за фізичним та психологічним компонентами здоров'я у жінок з ГТ порівняно з контрольною групою жінок

перименопаузального віку в яких переважало зниження якості життя за психологічними компонентами (табл. 4.18). Достовірної різниці між показниками якості життя у жінок I та II груп із низьконормальним та високонормальним рівнем референтного інтервалу ТТГ не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таблиця 4.18 – Результати оцінювання якості життя жінок перименопаузального віку за субшкалами опитувальника SF-36, $M \pm m$

Шкали	Контрольна група (n=30)	I група n=43	II група n=51	III група n=52
Фізичне функціонування (PF)	76,21 ± 2,39	66,12 ± 3,19	63,18 ± 2,46*	58,13 ± 2,97*
Рольове (фізичне) функціонування (RP)	81,38 ± 2,54	62,42 ± 3,67	63,75 ± 2,19	61,26 ± 3,04*
Біль (BP)	89,16 ± 2,41	88,16 ± 3,47	89,26 ± 2,43	83,51 ± 3,16
Загальне здоров'я (GH)	86,16 ± 2,38	46,72 ± 3,83*	45,96 ± 3,49*	38,29 ± 2,61**
Життєздатність (VT)	76,58 ± 2,41	56,62 ± 3,76*	59,64 ± 2,67*	44,41 ± 3,12*
Соціальне функціонування (SF)	77,13 ± 2,04	57,18 ± 5,15	56,29 ± 3,49	51,84 ± 3,48
Рольове (емоційне) функціонування (RE)	69,35 ± 3,22	59,35 ± 4,29*	58,76 ± 3,62*	49,12 ± 3,94**
Психологічне здоров'я (MH)	72,86 ± 1,17	69,38 ± 3,11*	63,08 ± 2,94*	53,29 ± 2,54*
Фізичний компонент здоров'я (PCS)	84,32 ± 2,36	64,34 ± 2,31*	62,72 ± 1,19*	49,33 ± 3,88*
Психічний компонент здоров'я (MCS)	69,23 ± 2,37	66,73 ± 2,30	68,80 ± 1,51	55,65 ± 1,52*
Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою.				

Вихідна кількість балів у досліджуваних групах за розділом фізичне функціонування (PF) була зниженою в порівнянні з контрольною групою жінок ((76,21 ± 2,39) балів). Обстежені нами жінки I та II груп до початку лікування мали помірну фізичну активність, яка склала (66,12 ± 3,19) балів та (63,18 ± 2,46) балів відповідно, жінки III групи відмічали знижену фізичну активність (58,13 ± 2,97) балів ($p < 0,05$). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність жінок значно обмежується станом їх здоров'я.

Вихідна кількість балів за субшкалою (RP) «роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності» була найнижчою в III групі ((61,26 ± 3,04) балів) порівняно з контрольною групою жінок ((81,38 ± 2,54) балів), ($p < 0,05$).

Показники RP були незначно знижені в I та II групах ((62,42 ± 3,67) балів та (63,75 ± 2,19) балів, $p > 0,05$), що свідчить про те, що повсякденна діяльність не значно обмежена фізичним станом жінок.

Біль не є характерною ознакою ГТ, проте даний показник у кожній з груп на початку дослідження був дещо зниженим. У пацієток контрольної та основних груп спостерігалась не висока вираженість больових відчуттів: (89,16 ± 2,41) балів у контрольній групі та (88,16 ± 3,47), (89,26 ± 2,43), (83,51 ± 3,16) балів відповідно у I-III групах ($p > 0,05$). Варто зауважити, що рівень шкали болю (BP) впливав в цих групах на якість життя, так як цей показник у жінок перименопаузального віку обумовлений наявністю нейровегетативних та вазомоторних симптомів, що виникають на фоні загальної вікової інволюції організму.

Оцінка жінками свого стану здоров'я і перспектив лікування за розділом «загальне здоров'я» була зниженою у всіх жінок з ГТ. У III групі спостерігалися статистично достовірно нижчі бали порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), а у I та II досліджуваній групі – вищі порівняно з III групою ($p < 0,05$).

Оцінка за розділом «життєздатність» – відчуття повних сил і енергії відмітили лише 7,4 % жінок контрольної групи та 2,8 % жінок з ГТ. Навпаки, знесиленими і втомленими себе відмічали більшість обстежених жінок. Низькі бали у жінок перименопаузального віку за шкалою (VT) свідчать про зниження життєвої активності в перехідному віці (див. табл. 4.18).

Відзначався середній рівень соціального функціонування (SF) у обстежених жінок контрольної групи ((77,13 ± 2,04) балів) та відповідно у I-III групах жінок з ГТ ((57,18 ± 5,15); (56,29 ± 3,49); (51,84 ± 3,48) балів), ($p < 0,05$). Низькі бали свідчать про обмеження соціальних контактів, зниженні рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану в перименопаузальному віці.

У жінок III групи вихідні показники за шкалою (RE) «роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності» були статистично достовірно знижені ((49,12 ± 3,94)

балів) порівняно з вихідними даними в групі контролю ((69,35 ± 3,22) балів), $p < 0,001$. Мало місце середня емоційна здатність займатися професійною роботою (RE) у I групі ((59,35 ± 4,29) балів) та у II групі (58,76 ± 3,62) балів, $p < 0,05$. Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, що обумовлені погіршенням емоційного стану.

У жінок III групи оцінки психічного здоров'я (MH) ((53,29 ± 2,54) балів) були нижчими порівняно з контрольною групою ((72,86 ± 1,17) балів) та I і II групами ((69,38 ± 3,11); (63,08 ± 2,94) балів), $p < 0,05$. Відмінності обумовлені вираженістю психоемоційного синдрому в жінок III групи з КС і проявлявся підвищеною емоційною чутливістю і плаксивістю (43 %), зниженням настрою (27 %), проявами тривоги (14 %), відчуттям страху (9 %) та епізодами депресії (4 %).

Найсуттєвіші відмінності показників якості життя спостерігали у жінок III групи, показники ЯЖ були статистично значимо нижчі порівняно з показниками контрольної групи та I-II груп (рис. 4.16).

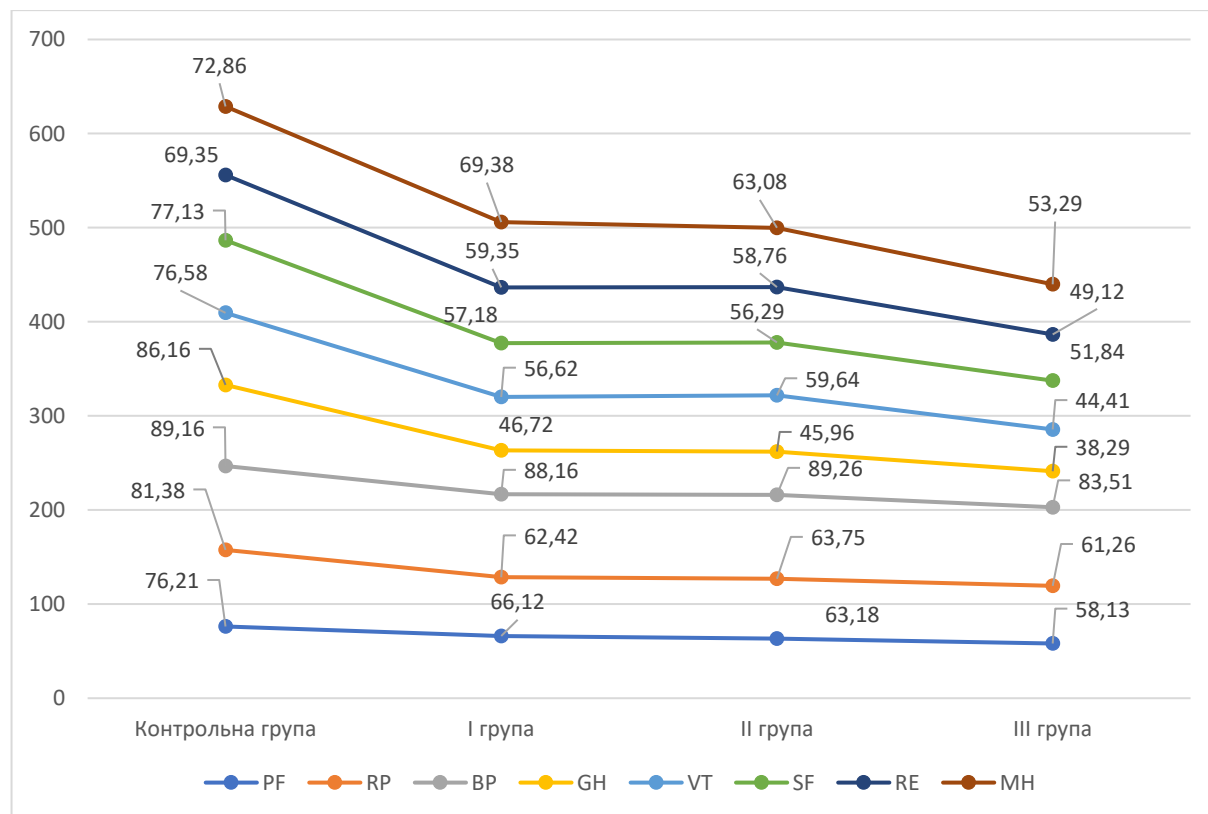


Рисунок 4.16 – Порівняння показників якості життя у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом та контрольною групою жінок без патології щитоподібної

Необхідно наголосити, що перед початком спостереження фізичний компонент здоров'я (PCS) у всіх групах жінок з ГТ був знижений ((64,34 ± 2,31); (62,72 ± 1,19); (49,33 ± 3,88) балів, відповідно в I-III групах) у порівнянні з контрольною групою жінок без патології ЩЗ ((84,32 ± 2,36) балів), $p < 0,05$. Показник психічного компоненту здоров'я ((55,65 ± 1,52) балів) був достовірно нижчий в III групі в порівнянні з показниками контрольної групи ((69,23 ± 2,37) балів) та I-II груп ((66,73 ± 2,30); (68,80 ± 1,51) балів) відповідно, що свідчить про переважаючий вплив на якість життя психоемоційних розладів, які спостерігаються у перехідному віці на фоні естрогенного дефіциту і безпосередньо пов'язані з гормональними клімактеричними змінами.

Таким чином, показники якості життя у жінок з ГТ у перименопаузальному віці нижчі за всіма шкалами опитувальника SF-36 у порівнянні з жінками контрольної групи без ГТ. У жінок III групи з субкомпенсованим ГТ показники якості життя за всіма шкалами істотно нижчі від значень в порівнянні з жінками I та II груп з компенсованим ГТ, за винятком шкали болю. Результати наших обстежень, дозволяють стверджувати, що недооцінена в діагностиці та лікуванні дисфункція ЩЗ прискорює зниження репродуктивної функції жінок, посилює клінічні прояви клімактеричного синдрому, що безпосередньо пов'язані з гормональними змінами і веде до зниження якості життя. Повна компенсація функції ЩЗ є неодмінною умовою ведення жінок з ГТ у перименопаузі. Оцінка якості життя сьогодні є надійним та інформативним методом виміру стану здоров'я.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [221-230].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК З ГІПОТИРЕОЗОМ У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ВІЦІ

5.1 Ефективність лікування тиреоїдної дисфункції та вуглеводно-ліпідного обміну у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

Замісна терапія ГТ проводилася левотироксином (L-T4) за індивідуально підбраною дозою (50-150 мкг), контрольним параметром, на підставі якого робився висновок про її адекватність, був рівень ТТГ. Компенсація ГТ відповідала підтриманню рівня ТТГ у межах норми (0,4 – 4,0 мМО/л).

Проведений нами порівняльний аналіз клінічної картини захворювання та діапазонів рівня ТТГ на початковому етапі дослідження дозволив провести розподіл пацієток на 3 клінічні групи. До I групи увійшли 43 пацієтки з рівнем ТТГ від 0,4 до 2,0 мМО/мл, що відповідало низьконормальному рівню референтного інтервалу ТТГ. Середній рівень ТТГ у жінок I групи становив $(1,73 \pm 0,11)$ мМО/мл ($p < 0,001$). Тривалість захворювання в I групі склала $(5,4 \pm 2,9)$ роки. Хворі отримували замісну терапію L-тироксином, тривалість прийому левотироксину склала від 3 місяців до 6 років, при цьому цільовий рівень ТТГ перебував в діапазоні низьконормальних значень.

До II групи увійшли 51 жінок з рівнем ТТГ в діапазоні 2,1–4,0 мМО/мл, що відповідало висококонормальному інтервалу референтних значень. Жінки перебували в стані еутиреозу, середній показник ТТГ в II групі становив $(3,81 \pm 0,04)$ мМО/мл ($p < 0,001$), тривалість захворювання – $(5,1 \pm 1,7)$ роки. Левотироксин у індивідуально підбраній дозі приймали від 6 місяців до 8 років.

III клінічну групу склали 52 жінки з субкомпенсованим ГТ, рівень ТТГ у них був вище 4,1 мМО/мл. Середнє значення ТТГ становило $(7,05 \pm 0,18)$ мМО/мл ($p < 0,001$). Тривалість ГТ коливалась від вперше виявленого до 5 років. Добова доза L-тироксину переглядалась під контролем рівня ТТГ через 3 і 6 місяців.

Однією з актуальних проблем сучасної тиреоїдології є питання доцільності звуження референтного інтервалу рівня ТТГ. Згідно з науковими дискусіями щодо референтного діапазону ТТГ до сьогодні опубліковані поодинокі клінічні дослідження [231] що демонструють переваги підтримки низьконормального рівня ТТГ проти високонормального діапазону ТТГ у хворих з ГТ [232, 233].

Виходячи з даних епідеміологічних досліджень про поширеність низьконормального рівня ТТГ у загальній популяції [234], метою корекції терапії левотироксином, було досягнення цільового інтервалу ТТГ в межах від 0,4 до 2,0 мМО/мл у всіх трьох клінічних групах. Враховуючи вихідний рівень ТТГ у жінок з ГТ здійснювалася корекція призначеної дози L-T4 з подальшим контролем рівня ТТГ через 3 та 6 місяців і диференційованим підходом щодо збільшення або зменшення дози L-T4.

Відповідно до дизайну дослідження в I групі з низьконормальним рівнем ТТГ на початковому етапі обстеження не проводилася корекція базової терапії L-T4. У даній групі пацієнок значення ТТГ утримувалось в межах вихідних даних (табл. 5.1). У хворих спостерігалось незначне зниження показника ТТГ, середній показник через 3 місяці лікування становив $(1,46 \pm 0,09)$ мМО/мл, через 6 місяців $(1,58 \pm 0,03)$ мМО/мл, ($p > 0,05$).

У хворих II групи з початковим високонормальним інтервалом референтних значень ТТГ, на первинному етапі дослідження проводилася індивідуальна корекція дози L-T4. Через 3 місяці лікування середнє значення ТТГ було $(3,04 \pm 0,04)$ мМО/мл ($p > 0,05$) з подальшим титруванням дози левотироксину. Через 6 місяців спостерігалось наближення показника ТТГ до низьконормального інтервалу і в середньому становило $(2,11 \pm 0,14)$ мМО/мл ($p < 0,05$).

У жінок III групи з середнім вихідним показником ТТГ $(7,05 \pm 0,18)$ мМО/мл проводилася корекція гормонозамісної терапії L-T4. Через 3 місяці лікування ГТ відмічалася позитивна динаміка в досягненні тиреоїдної компенсації. Протягом вказаного періоду рівень ТТГ набув значення стану еутиреозу, середній показник ТТГ становив $(3,16 \pm 0,09)$ мМО/мл ($p < 0,001$). Через 6 місяців лікування показник

ТТГ також був достовірно нижчим ($2,61 \pm 0,02$) мМО/мл ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними, що вказувало на досягнення компенсації ГТ (рис. 5.1).

Таблиця 5.1 – Порівняльний аналіз функціональної характеристики щитоподібної залози на фоні лікування, ($M \pm m$)

Показник	Етап дослідження	I група	II група	III група
ТТГ, мМО/мл	До лікування	$1,73 \pm 0,11$	$3,81 \pm 0,04$	$7,05 \pm 0,18$
	Через 3 міс.	$1,46 \pm 0,09$	$3,04 \pm 0,04$	$3,16 \pm 0,09^{**}$
	Через 6 міс.	$1,58 \pm 0,03$	$2,11 \pm 0,14^*$	$2,61 \pm 0,02^*$
FT ₃ , нмоль/л	До лікування	$3,07 \pm 0,09$	$2,20 \pm 0,16$	$0,92 \pm 0,19$
	Через 3 міс.	$2,87 \pm 0,02$	$2,37 \pm 0,08$	$1,74 \pm 0,13^*$
	Через 6 міс.	$2,64 \pm 0,06$	$2,28 \pm 0,21$	$2,02 \pm 0,18^{**}$
FT ₄ , нмоль/л	До лікування	$16,81 \pm 0,24$	$14,74 \pm 0,30$	$8,38 \pm 0,16$
	Через 3 міс.	$17,05 \pm 0,31$	$16,32 \pm 0,12$	$14,28 \pm 0,06$
	Через 6 міс.	$18,04 \pm 0,03$	$17,43 \pm 0,08$	$15,64 \pm 0,18^*$
Примітка. Відмінність показників в порівнянні до лікування достовірно: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.				

Подібна тенденція спостерігалася в динаміці змін периферичних гормонів. В процесі призначеного лікування рівень вільного тироксину (FT₄) у жінок з ГТ підвищувався поступово. Показники у I та II групах достовірно не змінилися, але були кращими порівняно з вихідними значеннями. Після 6 місяців лікування показники FT₄ у пацієнтів III групи стали достовірно вищими ніж до лікування і становили ($15,64 \pm 0,18$) нмоль/л ($p < 0,05$), що вказувало на досягнення компенсації ГТ (рис. 5.2).

Після 3 місяців лікування показники вільного трийодтироніну (FT₃) лише в пацієнтів III групи були достовірно кращими порівняно із значеннями до лікування і становили ($1,74 \pm 0,13$) нмоль/л ($p < 0,05$). Через 6 місяців терапії спостерігалася тенденція до покращення показників FT₃ у всіх групах, але достовірно кращими вони були у III групі – ($2,02 \pm 0,18$) нмоль/л ($p < 0,001$) (рис. 5.2).

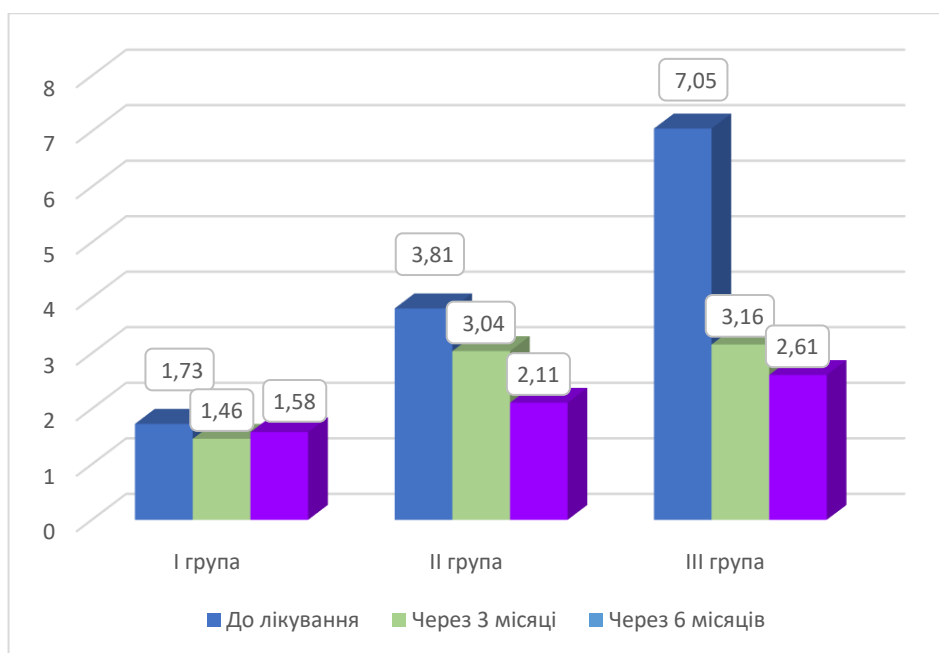


Рисунок 5.1 – Динаміка рівня ТТГ після лікування левотироксином у жінок з гіпотиреозом

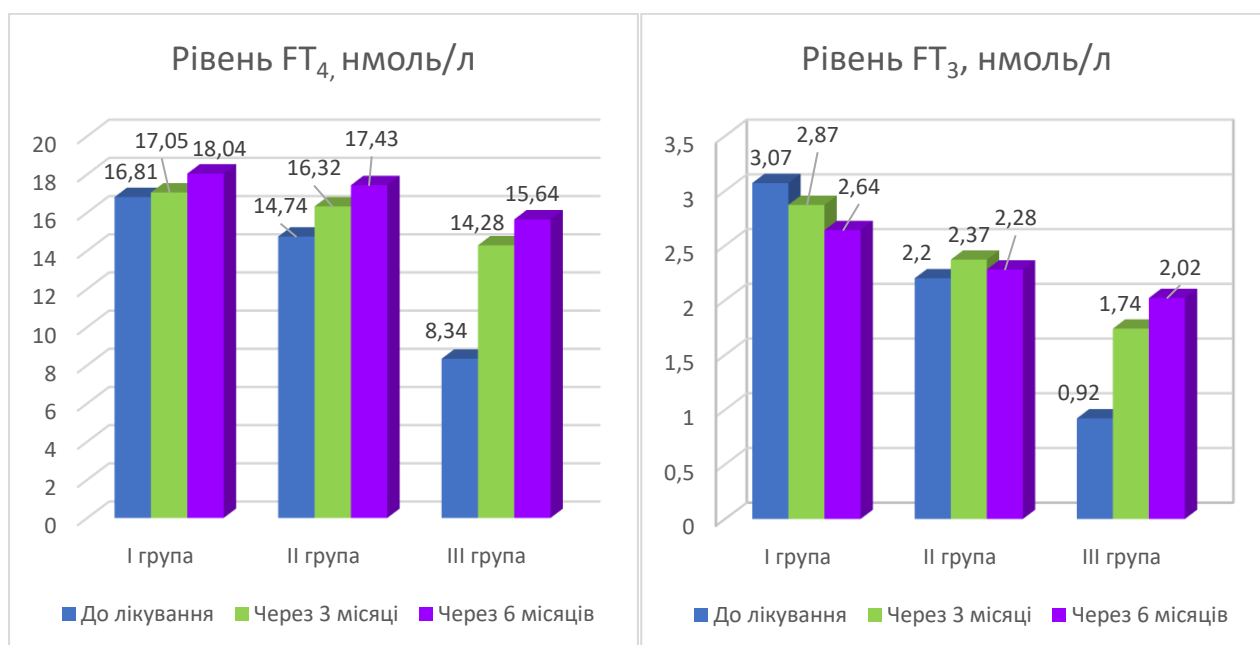


Рисунок 5.2 – Динаміка рівня FT4 та FT3 після лікування левотироксином у жінок з гіпотиреозом

На фоні індивідуально підбраної дози L-T4 спостерігалось коливання біохімічних показників крові, що вивчалися у жінок. Тенденція до зменшення основних вуглеводних показників та атерогенних показників ліпідного спектра крові суттєво відмічалась після 6 місяців лікування (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Порівняльний аналіз біохімічних показників крові (М ± m)

Біохімічні показники	Етап дослідження	Групи хворих		
		I група	II група	III група
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	5,32 ± 0,81	5,48 ± 0,63	5,97 ± 0,42
	Через 3 міс.	4,03 ± 0,12	3,62 ± 0,06	4,86 ± 0,11
	Через 6 міс.	3,84 ± 1,37	3,84 ± 0,02	4,13 ± 0,08
Інсулін, мкОд/мл	До лікування	15,04 ± 1,37	19,42 ± 1,08	27,92 ± 0,93
	Через 6 міс.	8,87 ± 1,22*	16,06 ± 0,62	18,74 ± 0,26*
HbA1c, %	До лікування	5,43 ± 0,62	5,41 ± 0,82	5,84 ± 0,11
	Через 3 міс.	4,01 ± 0,12	4,62 ± 0,02	4,56 ± 0,08
	Через 6 міс.	4,14 ± 0,03	4,08 ± 0,01	4,12 ± 0,06
Індекс НОМА-IR	До лікування	2,43 ± 0,31	2,73 ± 0,11	3,57 ± 0,08
	Через 3 міс.	2,18 ± 0,04	2,43 ± 0,02	3,12 ± 0,04
	Через 6 міс.	2,16 ± 0,19	2,58 ± 0,06	2,74 ± 0,18*
ЗХС, ммоль/л	До лікування	4,23 ± 0,02	4,43 ± 0,21	6,61 ± 0,11
	Через 3 міс.	3,09 ± 0,07	3,82 ± 0,12	4,87 ± 0,07
	Через 6 міс.	2,87 ± 0,11	3,04 ± 0,17	3,68 ± 0,09*
ТГ, ммоль/л	До лікування	2,46 ± 0,36	2,66 ± 0,14	4,03 ± 0,10
	Через 3 міс.	2,03 ± 0,02	1,94 ± 0,08	2,78 ± 0,04
	Через 6 міс.	1,78 ± 0,10	1,89 ± 0,06	2,43 ± 0,09*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лікування	1,14 ± 0,03	1,16 ± 0,07	1,01 ± 0,18
	Через 3 міс.	1,26 ± 0,11	1,24 ± 0,01	1,19 ± 0,04
	Через 6 міс.	1,37 ± 0,08	1,28 ± 0,02	1,22 ± 0,06*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лікування	2,76 ± 0,03	2,82 ± 0,01	3,97 ± 0,06
	Через 3 міс.	2,52 ± 0,01	2,17 ± 0,10	2,61 ± 0,02
	Через 6 міс.	2,46 ± 0,06	1,96 ± 0,03*	2,46 ± 0,01*
Коефіцієнт атерогеності, (КА)	До лікування	2,69 ± 0,11	3,64 ± 0,08	3,83 ± 0,14
	Через 3 міс.	2,03 ± 0,06	2,41 ± 0,03	3,42 ± 0,08
	Через 6 міс.	1,98 ± 0,02	2,26 ± 0,02*	2,64 ± 0,04*
Примітка: * p<0,05 достовірність показників в порівнянні до лікування				

У 38 (26, %) жінок, що належали до різних клінічних груп, було діагностовано порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще виявлена у 17 (11,6 %) пацієнок, у 22 (15,1 %) жінок встановлено порушення толерантності до глюкози. Через 3 та 6 місяців лікування метформіном в дозі 2000-2500 мг на добу на фоні базової терапії L-T4 їм проводилося повторне визначення рівня глікемії,

перорального тесту толерантності до вуглеводів і глікозильованого гемоглобіну. Незначні зміни HbA1c спостерігалися через 6 місяців лікування у пацієток III групи відносно початкового рівня ($(5,84 \pm 0,11) \%$ і $(4,12 \pm 0,06) \%$), ($p > 0,05$).

Рівень базального інсуліну натще перевищував межі референтних значень у 46 (31,5 %) пацієток з ГТ і в середньому становив $(22,63 \pm 0,88)$ мкОД/мл, при цьому в II і III групах цей показник був достовірно вищий ($(19,42 \pm 1,08)$ мкОД/мл і $(27,92 \pm 0,93)$ мкОД/мл) порівняно з I групою ($p < 0,05$). В періоді проведеного нами дослідження він визначався двічі: до лікування та через 6 місяців після призначеної терапії. Порівнюючи значення інсулінемії в обстежених нами жінок після лікування метформіном, виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$) рівнів інсуліну в I та III групах ($(8,87 \pm 1,22)$ мкОД/мл і $(18,74 \pm 0,26)$ мкОД/мл).

При первинному обстеженні у 47 (32,2 %) жінок з ГТ підтверджено інсулінорезистентність за результатами визначення індексу НОМА-IR. Зміни чутливості тканин до інсуліну спостерігалися частіше у жінок III групи, середній рівень НОМА-IR у них становив $(3,57 \pm 0,08)$. Аналізуючи показники індексу НОМА-IR через 6 місяців терапії метформіном виявили наявний факт того, що навіть при досягненні компенсації ГТ маркери інсулінорезистентності залишалися підвищеними у 26 (17,8 %) жінок з ГТ. Це вказує на паралельні патофізіологічні механізми гіпофункції ЩЗ та інсулінорезистентності (див. табл.5.2).

Серед жінок перименопаузального віку патологічні зміни показників ліпідного спектру було виявлено у 89 (60,9 %) жінок з ГТ. Усім пацієткам з діагностованою дисліпідемією призначалася тривала терапія розувастатином в індивідуально підібраній дозі (10-20 мг/добу). Позитивний вплив лікування підтверджують результати показників ліпідного обміну в усіх групах жінок. Так, за результатами контрольних ліпідограм рівні ЗХС були в межах нормативних значень в I-II групах, рівень ЗХС достовірно знизився порівняно з показниками до лікування в III групі ($p < 0,05$).

Таким чином, рівень ЗХС в обстежених нами жінок залежав від компенсації ГТ і знижувався по мірі нормалізації ТТГ на фоні статинотерапії (рис. 5.3).

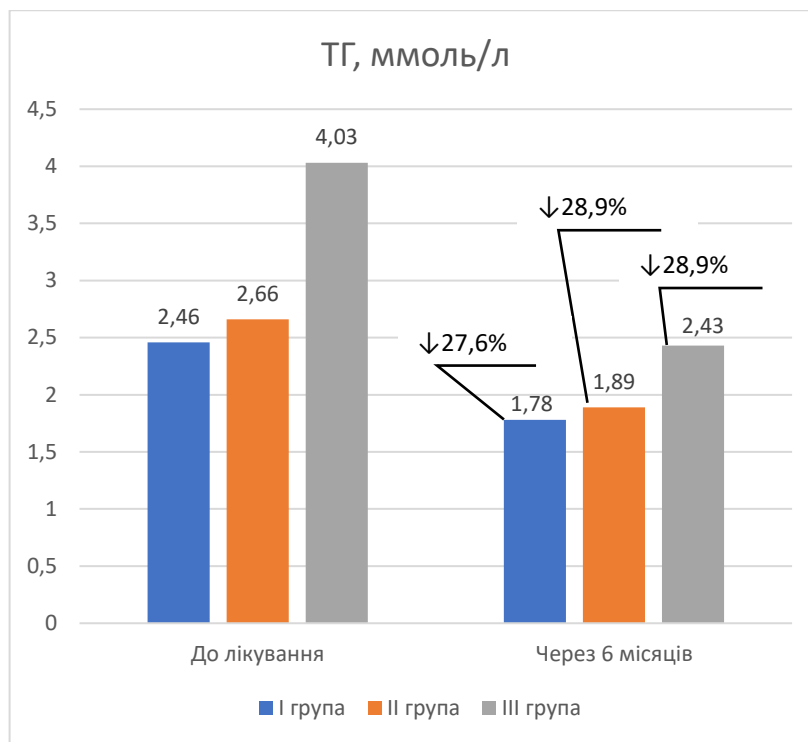


Рисунок 5.3 – Динаміка рівня ТГ на фоні статинотерапії у жінок з гіпотиреозом

За результатами повторних ліпідограм відмічалась позитивна динаміка вмісту ТГ (рис.5.2). Через 6 місяців лікування рівень ТГ достовірно відрізнявся від показника до лікування ($p < 0,05$) у III групі, хоча не досягнув нормальних значень. В I групі рівень ТГ знизився на 27,6 % порівняно з показником до лікування, в II групі на 28,9 %, а в III групі на 39,7 %.

Неоднозначним є вплив проведеного лікування на рівні ХС ЛПВЩ. Позитивна динаміка цих значень у групах є достовірно кращою в III групі ($p < 0,05$). Рівні ХС ЛПВЩ підвищилися на 20,2 % у I групі, на 10,4 % у II групі та на 20,8 % у III групі в порівнянні з показниками до лікування (рис. 5.4).

Після лікування спостерігалась динаміка зниження ХС ЛПНЩ в усіх групах. Показники ХС ЛПНЩ через 6 місяців в I групі змінились недостовірно ($p > 0,05$), а в II групі рівень ХС ЛПНЩ знизився достовірно ($p < 0,05$), досягнув референтних значення і був кращим у порівнянні з I групою хворих. Рівень ХС ЛПНЩ після лікування у жінок I групи знизився на 10,9 %, а в II групі на 30,4 %, а в III групі на 38 % (рис. 5.4).

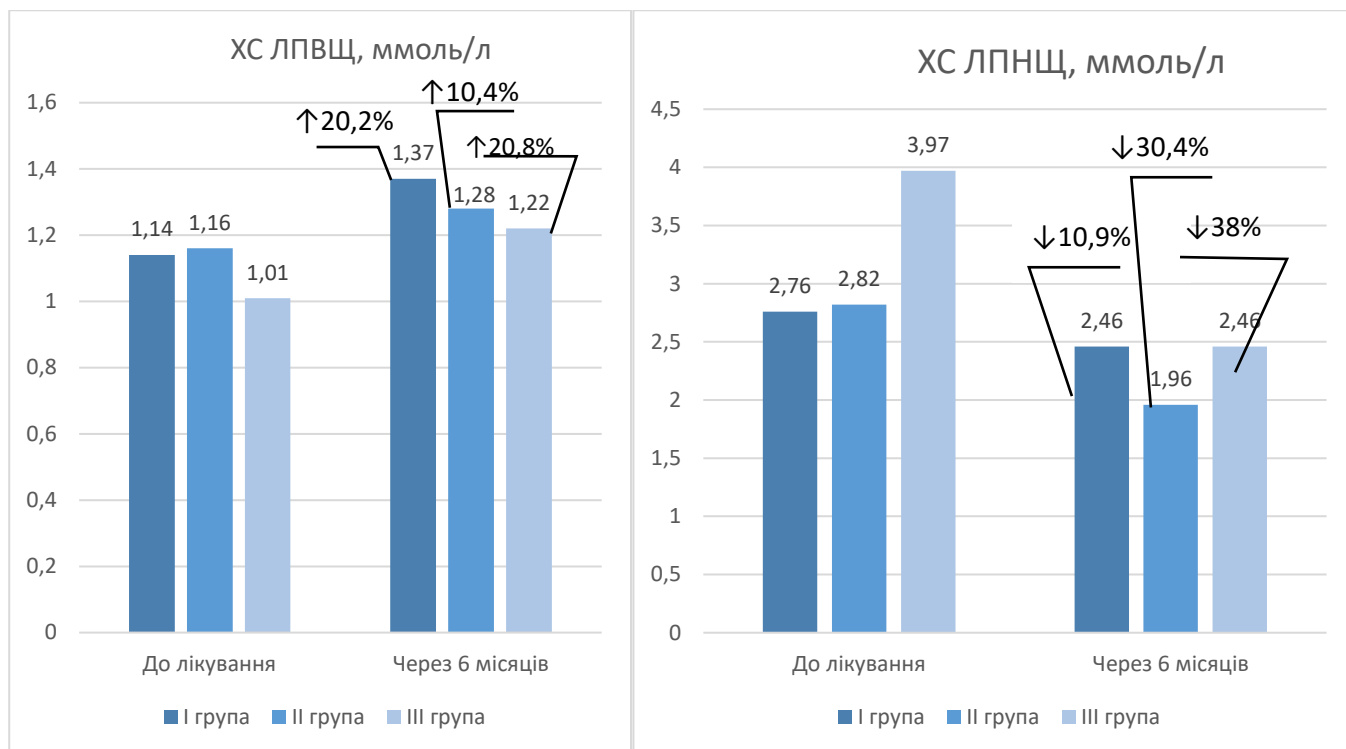


Рисунок 5.4 – Динаміка рівня ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ на фоні статинотерапії у жінок з гіпотиреозом

КА у жінок I групи через 6 місяців лікування дещо знизився, у II групі відмічалось достовірне зниження КА ($p < 0,05$) і він став наближеним до нормального показника. В III групі КА став достовірно нижчим від показника до лікування ($p < 0,05$), але досягти рекомендованих значень не вдалося. В відсотковому порівнянні рівень КА у жінок I групи знизився на 26,4 %, II групи на 37,9 % і в III групі на 31,1 %.

Результати наших досліджень показали, що індивідуально підібрана доза левотироксину в комбінації з метформіном і статинами у жінок з ГТ та порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну мали достовірні позитивні впливи на нормалізацію вуглеводного обміну в стадії предіабету, зниження інсуліноезистентності і корекцію дисліпідемії, що сприяло швидкій компенсації гіпофункції ЩЗ.

5.2 Корекція вітамін D-статусу в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

На завершальному етапі дослідження проведена оцінка ефективності розробленої диференційованої схеми лікувальних і профілактичних заходів у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Усім пацієнткам перименопаузального віку з ГТ проведена оцінка ефективності диференційованого підходу до корекції дефіциту, недостатності 25(OH)D та профілактики D-гіповітамінозу, виходячи з результатів первинного обстеження.

Підбір добових доз холекальциферолу проводився з досягненням цільового показника рівня 25(OH)D від 30 до 50 нг/мл, з подальшим переходом на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу. Пацієнтки (6 жінок) з адекватним D-статусом отримували холекальциферол (вітамін D3) по 50 мкг (2000 МО/добу) в таблетованій формі, 25 жінок з недостатністю вітаміну D приймали холекальциферол (вітамін D3) в добовій дозі 100 мкг (4000 МО), а 115 з дефіцитом вітаміну D отримували 150 мкг/добу (6000 МО/добу) холекальциферолу з контролем рівня 25(OH)D через 3 місяці. У жінок з подальшою діагностованою недостатністю та дефіцитом 25(OH)D проводилось лікування холекальциферолом в добовій дозі 100-150 мкг (4000-6000 МО) впродовж наступних 3 місяців та контролем вітамін D-статусу.

Диференційована корекція нестачі і дефіциту вітаміну D з використанням профілактичних і лікувальних доз холекальциферолу показала, що доза холекальциферолу 2000 МО/добу є достатньою профілактичною дозою для підтримки рівня 25(OH)D в межах 30–50 нг/мл при вихідному адекватному рівні вітаміну D, проте недостатньою для усунення дефіциту та недостатності вітаміну D. Прийом холекальциферолу в добовій дозі 100 мкг (4000 МО/добу) при недостатності 25(OH)D дозволив через 3 місяці досягти цільового рівня 29–35 нг/мл 25(OH)D у жінок і перейти на профілактичну дозу холекальциферолу 2000 МО/добу. Проте доза холекальциферолу 4000 МО/добу не призвела до досягнення

бажаного рівня 25(OH)D у 7 жінок з недостатністю вітаміну D на протязі перших 3 місяців лікування, що змусило продовжити прийом холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу впродовж наступних 3 місяців та досягненням цільового рівня 25(OH)D.

При дефіциті вітаміну D прийом 6000 МО/добу холекальциферолу дозволив досягти цільового рівня 25(OH)D 30-50 нг/мл через $(2,8 \pm 1,2)$ місяця у 43 (37,4 %) жінок і перейти на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу. Інші 61 (53,1 %) жінки із середнім значенням 25(OH)D $(22,67 \pm 1,16)$ нг/мл, продовжили прийом холекальциферолу в нижчій добовій дозі 100 мкг (4000 МО) на наступні 3 місяці. Жінки з важким дефіцитом 11 (21,2 %) та середнім значенням 25(OH)D $(8,11 \pm 0,34)$ нг/мл приймали холекальциферол у дозі 6000 МО/добу впродовж 6 місяців і перейшли на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу в постійному режимі, що підтверджує ефективність використання запропонованої схеми застосування холекальциферолу для корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у досліджуваній категорії пацієток. Нами запропоновано алгоритм корекції вітамін D-статусу жінок перименопаузального віку з ГТ.

Диференційований підхід до вибору дози холекальциферолу в жінок перименопаузального віку з ГТ при дефіциті та недостатності 25(OH)D, підтвердив доцільність використання високих доз 4000–6000 МО/добу холекальциферолу на протязі 6 місяців лікування у жінок з ГТ в перименопаузальному періоді. На фоні лікування холекальциферолом, що проводилося до кінця спостереження, рівень 25(OH)D у I групі виріс у 1,63 рази, у II групі у 1,92 рази. Статистично достовірну відмінність динаміки рівнів 25(OH)D сироватки крові у групах обстеження було виявлено протягом усього періоду спостереження (табл. 5.3). У III групі рівень вітаміну D у сироватці крові залишався практично незмінним через 3 місяці та становив в середньому $(24,61 \pm 1,84)$ нг/мл, що відповідало рівню недостатності вітаміну D. Ці дані зумовили необхідність призначення холекальциферолу в добовій дозі 4000 МО для корекції недостатності вітаміну D в обстежуваній категорії жінок з ГТ на наступні 3 місяці. Жінки III групи з важким дефіцитом вітаміну D продовжували прийом холекальциферолу в добовій дозі 6000 МО

впродовж 6 місяців. На фоні шестимісячного лікування рівень вітаміну D у сироватці крові у жінок III групи зріс у 2,36 рази, їм рекомендовано перейти на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу тривало під контролем рівня 25(OH)D.

Таблиця 5.3 – Динаміка рівнів 25(OH)D сироватки крові у групах обстеження жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом на фоні лікування холекальциферолом (n, %)

Рівень 25(OH) D у сироватці крові (нг/мл)	Клінічні групи								
	I група n=43			II група n=51			III група n=52		
	абс.,(%)			абс.,(%)			абс.,(%)		
	до лікування	через 3 міс.	через 6 міс.	до лікування	через 3 міс.	через 6 міс.	до лікування	через 3 міс.	через 6 міс.
< 9,9	4/9,3	0	0	9/17,6	1/1,9	0	11/21,2	10/19,2	0
10–19,9	21/48,9	7/16,3	0	33/64,7	2/3,9	0	37/71,2	6/11,5	0
20–29,9	16/37,2	11/25,6	6/13,9	6/11,8	4/7,8	2/3,9	3/5,7	1/1,9	4/7,7
30–50	2/4,6	25/58,1	37/86,1	3/5,9	44/86,4	49/96,1	1/1,9	35/67,4	48/92,3

Як впливає з даних, представлених на рисунку 5.5, на основі отриманих результатів щодо рівня вітаміну D в сироватці крові, при більш детальному вивченні динаміки цього показника, ми виявили його достовірне збільшення на фоні холекальциферолової терапії після трьох місяців лікування в I групі та II групі, середні значення 25(OH) становили $(39,87 \pm 1,09)$ нг/мл та $(46,52 \pm 1,14)$ нг/мл відповідно ($p < 0,01$, $p < 0,05$).

В подальшому процесі спостереження ці показники були стабільними без статистично значущих відхилень за наступний період спостереження, що свідчить про ефективність застосування підтримуючої добової дози холекальциферолу 2000 МО для утримання 25(OH) на рівні оптимальних значень.

При порівнянні рівня 25 (OH) D в сироватці крові III групи з I та II групами після трьох місяців лікування холекальциферолом, концентрація вітаміну D в крові

збільшилась і становила в середньому $(24,98 \pm 1,36)$ нг/мл ($p < 0,05$), що відповідало рівню недостатності 25(OH)D. Цей факт вказував на доцільність продовження прийому холекальциферолу в лікувальній дозі 4000-6000 МО/добу впродовж наступних трьох місяців спостереження. Через шість місяців лікування рівень 25(OH)D був вищим, ніж до лікування, в середньому становив $(36,02 \pm 1,68)$ нг/мл, проте в порівнянні з I групою він не був статистично достовірним ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать про важливість своєчасного виявлення та корекції дефіциту вітаміну D достатньо високими дозами холекальциферолу.

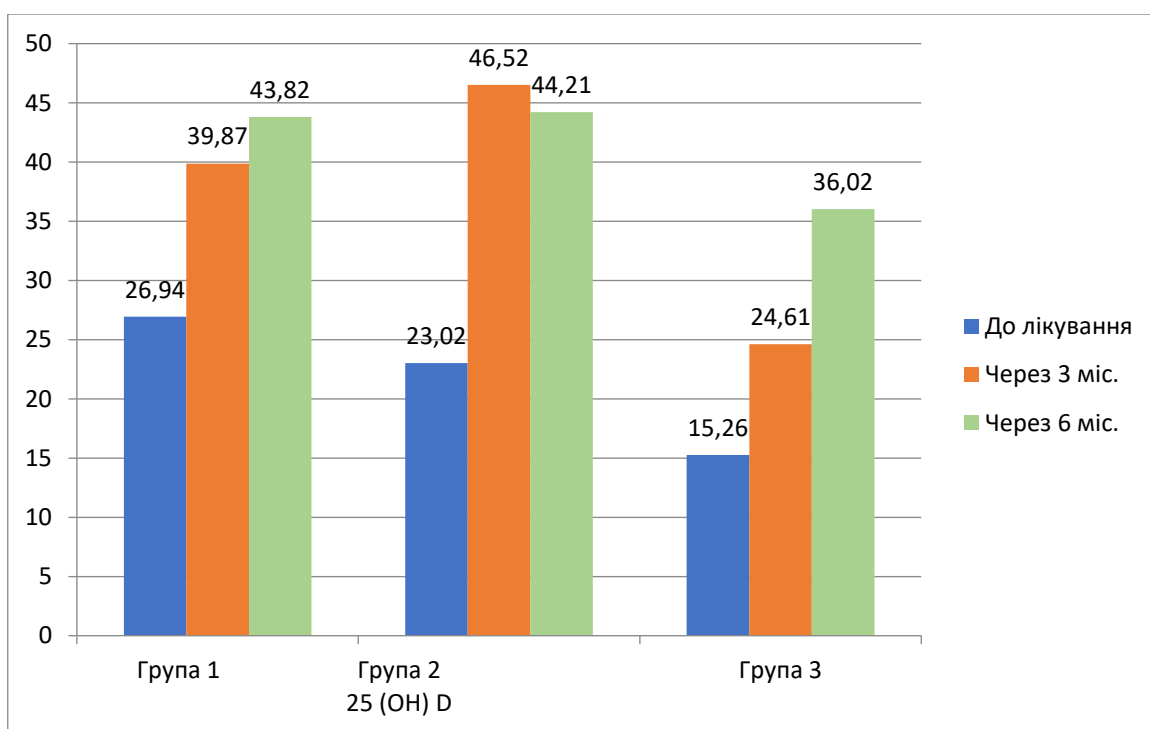


Рисунок 5.5 – Динаміка рівня 25 (OH) D в сироватці крові на фоні лікування холекальциферолом у пацієток обстежуваних груп (нг/мл)

Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок, що застосування холекальциферолу в дозі 4000 МО щодня протягом перших трьох місяців лікування, з переходом на подальший прийом 2000 МО на добу протягом тривалого часу є ефективним для корекції недостатності вітаміну D у жінок перименопаузального віку. При дефіциті вітаміну D застосування холекальциферолу в дозі 6000 МО щоденно дозволило після трьох місяців

лікування перейти на профілактичну дозу 2000 МО/добу у 67,3 % жінок, у 11,5 % проведено перехід на 4000 МО/добу впродовж наступних 3 місяців. При важкому дефіциті 21,2 % жінок продовжили прийом високих доз холекальциферолу 6000 МО/добу наступні три місяці для досягнення цільового адекватного рівня 25(OH)D та переходу на профілактичну дозу.

5.3 Корекція клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом

На сьогодні відомо, що менопаузальна гормональна терапія є основним патогенетичним методом лікування клімактеричних розладів. Проте наявність абсолютних протипоказань, а також даних щодо терміну безпечного їх застосування, наявність у частини жінок фобії до гормональної терапії, диктує необхідність пошуку нових рішень. У цьому аспекті виникло актуальне питання про вплив альтернативної терапії патологічного клімактерію фітоестрогенами на самопочуття хворих та параметри якості життя жінок. Виходячи із виявлених клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ лікування КС проводилось відповідно до вимог Національного консенсусу щодо ведення хворих менопаузального періоду з легким та середнім ступенем тяжкості КС [81].

У 104 (71,2 %) жінок включених у дослідження спостерігався КС різного ступеня тяжкості: легкого ступеня КС був виявлений у 70 (47,9 %) жінок, КС середнього ступеня тяжкості у 34 (23,3 %) жінок. На фоні базової терапії левотироксином у жінок з ГТ, лікування КС проводилось негормональним селективним модулятором естрогенових рецепторів, зокрема екстрактом кореневища циміцифуги сухої. Пацієнткам з легким перебігом КС призначався екстракт циміцифуги сухої в дозі 20 мг на добу (по 1 таблетці 1 раз на день) на протязі 6 місяців, жінкам із середнім ступенем тяжкості КС призначали екстракт кореневища циміцифуги сухої в дозі 40 мг на добу (по 1 таблетці 2 рази на день) на протязі 6 місяців. У 11 (10,6 %) жінок III групи з КС середнього ступеня лікування проводилось впродовж наступних 3 місяців екстрактом циміцифуги в дозі 20 мг на

добу (по 1 таблетці 1 раз на день). Для оцінки ефективності лікування використовували аналіз динаміки проявів КС, а також гормональних показників та показників якості життя згідно шкали здоров'я (SF-36).

В результаті проведених досліджень виявлено, що в усіх групах обстеження вже після 3 місяців прийому фітоестрогенів зменшилась кількість пацієток з проявами КС. Про це свідчило збільшення питомої ваги жінок без патологічних клінічних проявів КС в усіх групах обстеження: 98,2 % в I групі, 92,7 % в II групі та 89,6 % в III групі ($p < 0,05$).

Аналізуючи результати через 3 місяці вживання екстракту циміцифуги, нами відмічено, що у всіх жінок спостерігалось зменшення клінічної симптоматики, достовірно зменшилася частота припливів (24,5 %), порушення сну (18,1 %), перепадів настрою та дратівливості (14,4 %), неприємних відчуттів у серці (12,1 %), фізичної та психологічної виснаженості (11,5 %), внутрішньої тривожності (9,8 %). Слід зазначити, що через 3 місяці після припинення вживання препарату вираженість клінічних проявів КС суттєво не підвищилася.

У III групі в 11 (10,6 %) жінок з КС середнього ступеня тяжкості після 6 місяців лікування екстрактом циміцифуги в дозі 40 мг на добу (по 1 таблетці 2 рази на день) на протязі перших 3 місяців та 20 мг на добу (по 1 таблетці 1 раз на день) впродовж наступних 3 місяців спостерігалась регресія патологічного КС. Через 6 місяців прийому екстракту кореневища циміцифуги стан пацієток, що продовжували прийом препарату поліпшився. Так, припливи відзначали лише 11,4 % обстежуваного контингенту, порушення сну – 9,8 %, дратівливість – 7,9 %, неприємні відчуття в серці – 7,4 %, фізичну та психологічну виснаженість – 6,8 % жінок. Достовірно зменшення показників порівняно з аналогічними на початку дослідження спостерігалось у випадках наявності відчуття внутрішньої тривожності (2,2 %) та депресій (1,4 %).

Для більш детального вивчення вегето-судинних, психоемоційних, метаболічних проявів КС та об'єктивізації різноманітних скарг нами використовувалась шкала визначення модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 – Ступінь вираженості клімактеричного синдрому згідно шкали модифікованого менопаузального індексу при застосуванні екстракту циміцифуги у жінок з гіпотиреозом, бали ($M \pm m$)

Групи	Підгрупи по КС	Термін дослідження	Ступінь вираженості КС		
			Нейро-вегетативна	Обмінно-ендокринна	Психоемоційна
I	КС легкого ступеня (n=24)	До лікування	13,24 ± 4,73	3,84 ± 1,22	5,42 ± 3,13
		Через 3 міс.	9,18 ± 3,26*	2,76 ± 1,22	3,81 ± 0,08*
		Через 6 міс.	8,96 ± 2,83*	2,78 ± 0,08	2,93 ± 0,12*
II	КС легкого ступеня (n=31)	До лікування	14,72 ± 4,15	4,02 ± 2,11	5,62 ± 1,41
		Через 3 міс.	11,67 ± 2,09*	3,37 ± 2,11	3,68 ± 0,04*
		Через 6 міс.	10,74 ± 2,32*	3,26 ± 3,06	3,42 ± 0,11*
	КС середнього ступеня (n=8)	До лікування	19,72 ± 6,84	4,33 ± 1,16	6,14 ± 2,03
		Через 3 міс.	14,37 ± 1,89*	3,07 ± 2,11	4,83 ± 1,34*
		Через 6 міс.	11,86 ± 2,07*	3,12 ± 0,17*	4,46 ± 1,43*
III	КС легкого ступеня (n=15)	До лікування	18,03 ± 2,04	6,02 ± 0,73	5,34 ± 2,18
		Через 3 міс.	14,12 ± 2,15*	4,18 ± 0,45	4,15 ± 0,05*
		Через 6 міс.	10,06 ± 1,08*	4,22 ± 0,19*	4,09 ± 1,14*
	КС середнього ступеня (n=26)	До лікування	21,23 ± 5,45	8,21 ± 1,47	9,34 ± 2,83
		Через 3 міс.	17,86 ± 1,03*	6,18 ± 0,48*	4,63 ± 2,23
		Через 6 міс.	11,68 ± 1,08*	4,68 ± 0,16*	4,32 ± 0,04*

Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінність даних показників відносно результатів лікування порівняно з показниками до лікування.

Показники ступенів тяжкості проявів КС мали більш швидкий темп регресу патологічної симптоматики у жінок I та II групи, тобто ефект терапії в цих групах був отриманий раніше в порівнянні з III групою жінок з субкомпенсованим ГТ. На фоні терапії фітоестрогенами відзначалася позитивна динаміка щодо загального показника ММІ, так і окремо взятих проявів у трьох групах. Особливо виражена динаміка поліпшення психоемоційних та нейровегетативних порушень в I та II групах через 3 місяці лікування. Ми зафіксували достовірне зниження вегетосудинних на 30,6 % та психоемоційних проявів на 29,7 % через 3 місяці спостереження у жінок I групи та на 27,1 % зниження вегето-судинних і на 21,4 % психоемоційних проявів у жінок II групи, яке через 6 місяців стало ще виразнішим і залишилося практично незмінним, що свідчить про доцільність застосування

фітоестрогенів у даної категорії пацієнок з ГТ. У показниках обмінно-метаболических порушень були розбіжності за групами: через 3 місяці терапії у I групі відзначалося дещо поліпшення стану на 28,1 %, у II групі на 23,9 %, тоді як у III групі – на 16,2 % на фоні лікування.

Після 3 місячного курсу лікування екстрактом кореневища циміцифуги середні показники загального ММІ Купермана значно зменшилися в усіх групах (рис. 5.6) і склали: в I групі ($11,63 \pm 1,68$), в II групі – ($14,09 \pm 1,83$), в III групі – ($22,23 \pm 1,26$) бали. Статистично достовірної різниці показників ММІ між I та II групами отримано не було. В той же час у III групі жінок середній показник ММІ свідчив про більш вищий показник в порівнянні з даними I групи ($p < 0,01$) та II групи ($p < 0,05$) через 3 місяці лікування.

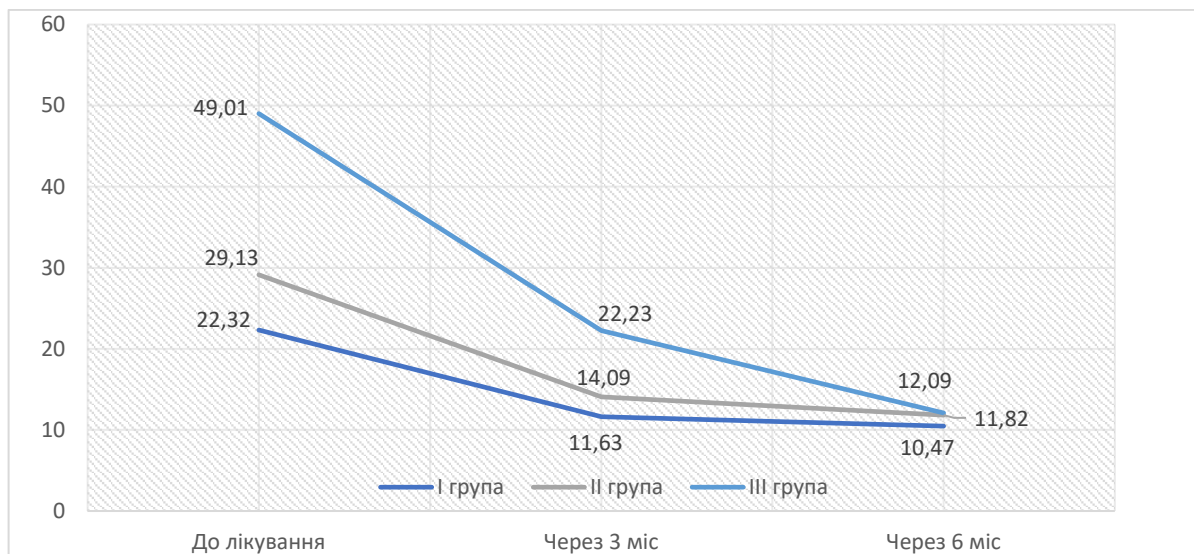


Рисунок 5.6 – Динаміка загального модифікованого менопаузального індексу Купермана у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом на фоні лікування екстрактом кореневища циміцифуги

Після 6 місяців терапії спостерігалось статистично достовірне зниження ММІ до ($12,09 \pm 0,67$) бала ($p < 0,05$) в III групі жінок, клінічні прояви КС суттєво не змінювались в I групі ($10,47 \pm 0,34$) та II групі ($11,82 \pm 0,03$) відповідно. Дані результати доводять клінічну ефективність фітоестрогенного комплексу екстракту кореневища циміцифуги при легкому та середньому ступені КС, що сприяє зниженню їхньої частоти і зменшенню ступеню вираженості КС у жінок з ГТ.

При вивченні ендокринного статусу в жінок з ГТ при застосуванні фітоестрогенної терапії суттєвих змін в рівнях гонадотропних гормонів гіпофізу та стероїдних гормонів на протязі 6 місяців лікування не виявлено (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Середні показники гормонів в сироватці крові у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом на фоні лікування циміцифугою ($M \pm m$)

Показник	Термін дослідження	I група	II група	III група
Естрадіол, пг/мл	До лікування	0,20 ± 0,04	0,22 ± 0,05	0,18 ± 0,02
	Через 6 міс.	0,29 ± 1,46*	0,28 ± 2,37*	0,21 ± 0,86
ФСГ, мМО/л	До лікування	28,74 ± 1,34	32,03 ± 2,31	40,06 ± 1,93
	Через 6 міс.	26,14 ± 1,03	29,04 ± 0,08	36,23 ± 0,11
ЛГ, мМО/л	До лікування	26,53 ± 1,82	37,82 ± 2,04	49,56 ± 1,34
	Через 6 міс.	23,05 ± 1,09	28,12 ± 0,06	32,21 ± 1,16
Прогестерон, мМО/л	До лікування	1,96 ± 0,06	1,43 ± 0,12	1,03 ± 0,01
	Через 6 міс.	1,62 ± 0,31*	1,37 ± 0,21*	0,89 ± 0,14*
Тестостерон, нмоль/л	До лікування	2,14 ± 0,09	1,78 ± 0,11	1,81 ± 0,21
	Через 6 міс.	2,06 ± 0,13	1,64 ± 0,01	1,73 ± 0,12
АМГ, нг/мл	До лікування	1,04 ± 0,02	0,83 ± 0,03	0,61 ± 0,04
	Через 6 міс.	0,98 ± 0,09*	0,79 ± 1,02*	0,58 ± 0,01*
Пролактин, нг/мл	До лікування	10,4 ± 1,3	11,2 ± 1,1	11,7 ± 1,4
	Через 6 міс.	11,1 ± 0,8	11,6 ± 0,6	11,9 ± 0,6
Примітка. * – $p < 0,05$ – відмінність даних показників відносно результатів лікування порівняно з показниками до лікування.				

Дані наших обстежень свідчать про те, що фітоестрогени не можуть значно впливати на гормональний обмін. За даними лабораторного обстеження через 6 місяців лікування вміст естрадіолу, прогестерону, ФСГ та ЛГ відрізнявся від відповідних показників до лікування. Виявлено незначне підвищення рівня естрадіолу через 6 місяців лікування у 11,6 % жінок, але без статистичної достовірності у III групі. Показники значень ФСГ та ЛГ мали хвилеподібний

характер на протязі лікування, але їх зниження теж не було достовірним з погляду статистики. При аналізі динаміки вмісту гормонів у сироватці крові до кінця спостереження виявлено достовірне зниження концентрації АМГ та прогестерону ($p < 0,05$) в крові у жінок усіх I-III групах обстеження, що підтвержує неможливість фізіологічного відновлення фолікулярного резерву у жінок в періоді перименопаузи незалежно від застосування гормональних чи негормональних лікувальних комплексів [235].

Відмічався позитивний лікувальний вплив екстракту кореневища циміцифуги на показники якості життя у жінок згідно шкали здоров'я SF-36, що клінічно проявлялося в підвищенні середніх показників щодо життєдіяльності пацієнток, покращенні емоційного стану, збільшенні фізичної активності, покращенні психічного здоров'я, соціальної активності жінок (табл. 5.6).

Відмічався позитивний лікувальний вплив екстракту кореневища циміцифуги на показники якості життя у жінок згідно шкали здоров'я SF-36, що клінічно проявлялося в підвищенні середніх показників щодо життєдіяльності пацієнток, покращенні емоційного стану, збільшенні фізичної активності, покращенні психічного здоров'я, соціальної активності жінок (табл. 5.6).

Після проведеного лікування у I групі середні показники фізичного компонента здоров'я (PCS) становили $(72,12 \pm 0,23)$ бала ($p < 0,01$), психічного компонента здоров'я (MCS) – $(84,06 \pm 0,13)$ бала ($p < 0,001$), у II групі показники PCS – $(69,64 \pm 2,16)$ ($p < 0,05$) і MCS – $(81,32 \pm 1,16)$ ($p < 0,05$) бала, у III групі PCS – $(53,65 \pm 2,37)$ ($p < 0,05$) і MCS – $(72,34 \pm 2,06)$ ($p < 0,001$) бала відповідно. За загальними показниками здоров'я після проведеної терапії вихідна кількість балів у досліджуваних жінок за психологічним (MCS) та фізичним (PCS) компонентами у пацієнток I групи були вищими на 25,9 % та 7,4 % ($p < 0,05$) відповідно до початкових показників. У II групі спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення балів порівняно з вихідними даними за показниками психологічного компоненту здоров'я (MCS) на 18,2 % і за показниками фізичного компоненту здоров'я (PCS) на 11,1 %.

Таблиця 5.6 – Результати порівняння якості життя жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом за шкалами опитувальника SF-36, бали (M ± m)

Шкали	Етапи обстеження	Групи жінок		
		I група (n=43)	II група (n=51)	III група n=52
Фізичне функціонування (PF)	До лікування	66,12 ± 3,19	63,18 ± 2,46	58,13 ± 2,97
	Після лікування	82,19 ± 2,18*	79,36 ± 1,6*	62,42 ± 3,82
Рольове (фізичне) функціонування (PF)	До лікування	62,42 ± 3,67	63,75 ± 2,19	61,26 ± 3,04
	Після лікування	78,71 ± 6,32*	74,58 ± 4,21*	72,15 ± 3,18
Біль (BP)	До лікування	88,16 ± 3,47	89,26 ± 2,43	83,51 ± 3,16
	Після лікування	89,07 ± 4,52	89,88 ± 3,21	86,14 ± 2,16
Загальне здоров'я (GH)	До лікування	46,72 ± 3,83	45,96 ± 3,49	38,29 ± 2,61
	Після лікування	68,17 ± 9,26*	67,21 ± 4,08*	57,5 ± 8,84*
Життєздатність (VT)	До лікування	56,62 ± 3,76	59,64 ± 2,67	44,41 ± 3,12
	Після лікування	81,36 ± 2,16*	73,23 ± 6,78***	51,42 ± 4,71*
Соціальне функціонування (SF)	До лікування	57,18 ± 5,04	56,29 ± 3,49	51,84 ± 3,48
	Після лікування	66,43 ± 3,08***	61,52 ± 3,81*	55,63 ± 6,45*
Рольове (емоційне) функціонування (RE)	До лікування	59,35 ± 4,29	58,76 ± 3,62	49,12 ± 3,94
	Після лікування	74,36 ± 2,07**	76,12 ± 0,43**	68,42 ± 6,57*
Психологічне здоров'я (MH)	До лікування	69,38 ± 3,11	63,08 ± 2,94	53,29 ± 2,54
	Після лікування	83,14 ± 2,08**	81,47 ± 0,1**6	73,22 ± 6,85**
Фізичний компонент здоров'я (PCS)	До лікування	64,34 ± 2,31	62,72 ± 1,19	49,33 ± 3,88
	Після лікування	72,12 ± 0,23**	69,64 ± 2,16*	53,65 ± 2,37*
Психічний компонент здоров'я (MCS)	До лікування	66,73 ± 2,30	68,80 ± 1,51	55,65 ± 1,52
	Після лікування	84,06 ± 0,13***	81,32 ± 1,16*	72,34 ± 2,06***

Примітка: *p<0,05; **p<0,01, *** p<0,001 – достовірність відмінностей показників порівняно з показниками до лікування.

У III групі спостерігалось теж статистично значиме ($p < 0,001$) підвищення балів на 29,8 % за показниками психологічного компоненту здоров'я (MCS) та на 8,7 % ($p < 0,05$) за показниками фізичного компоненту здоров'я (PCS). За даними загального опитувальника SF-36 більш виваженіше спостерігалось покращення психічного компонента здоров'я жінок, ніж фізичного.

Найбільш значущі зміни в якості життя, згідно опитувальника, виявлено в рольовому функціонуванні, зумовленому емоційним станом (RE), причому в трьох групах (у I-й групі – $p < 0,01$, у II-й групі – $p < 0,01$, у III-й групі – $p < 0,05$). Крім того, відмічалось покращення рольового функціонування обумовленого фізичним станом (PF), в усіх групах, але достовірно у I-II групах ($p < 0,05$). Звертають на себе увагу життєва активність (VT) та соціальне функціонування (SF), які на фоні терапії також покращилися, дещо значніше в 1-й групі і також достовірніше в II групі, ніж у III-й групі (у 1-й групі – $p < 0,05$ і $p < 0,001$; у 2-й групі – $p < 0,001$ і $p < 0,05$; у III групі – $p < 0,05$ і $p < 0,05$ відповідно).

Вихідна кількість балів за розділом оцінка пацієнтом свого стану здоров'я (GH) була найнижчою порівняно з іншими розділами у кожній з груп, проте у ході лікування спостерігалась позитивна динаміка даного показника у всіх групах, хоча статистично значиме підвищення відбулося у I та II групах ($p < 0,01$), статистично значима відмінність була в III групі ($p < 0,05$).

Психічне благополуччя – психічне здоров'я (MH), що характеризує настрій, загальні показники позитивних емоцій, наявність тривоги та депресії покращилося на фоні лікування у всіх жінок і було статистично значимим ($p < 0,01$) у всіх групах.

У пацієток спостерігалась не висока вираженість больових відчуттів на початку спостереження і статистично значимого підвищення вихідної кількості балів ($p > 0,05$) у них не спостерігалось.

Таким чином, з точки зору клінічної ефективності лікування жінок з КС легкого та середнього ступеня фітоестрогенами, можна зробити висновок, що вони ефективно усувають ранні клімактеричні симптоми вже через 3 місяці лікування, продовжують свій позитивний вплив протягом 6 місяців лікування. Загальний

опитувальник SF-36 продемонстрував покращення психологічного компонента здоров'я пацієнок та фізичного компонента при терапії фітоестрогенами.

Застосування негормональної фітоестрогенної терапії у жінок з ГТ виявило позитивну клінічну ефективність, достовірне зменшення показників ММІ Купермана та покращило якість життя у жінок з легким та середнім ступенем тяжкості КС на протязі 6 місяців лікування. Оцінка якості життя, зроблена самою пацієнткою, є цінним і надійним показником її загального стану, яка часто не збігається з оцінкою, зробленою лікарем. Вчасне лікування клімактеричних розладів значно покращує якість життя жінок та є профілактичним заходом щодо виникнення тяжких клімактеричних порушень. Слід відмітити, що застосування екстракту кореневища циміцифуги є не тільки ефективним методом лікування КС, а й найбезпечнішим, особливо при наявності фобії та протипоказів до замісної менопаузальної гормональної терапії у жінок з ГТ.

На підставі представлених даних можна дійти висновку, що терапія фітоестрогенами виступає як альтернатива гормональній терапії, безумовно займає свою нішу у пацієнок з КС легкого та середнього ступеня тяжкості.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [221, 225, 236].

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ РАННІХ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

6.1 Загальний підхід до побудови регресійних моделей

Основним методом прогнозування патологічного стану чи захворювання сьогодні в медицині вважається метод математичного моделювання. Математичний підхід не тільки полегшує точний кількісний опис певного завдання шляхом побудови тієї чи іншої підходящої моделі, а й дає засіб до вирішення поставленого завдання. Ступінь розробленості математичних методів в медицині на тепер є об'єктивною характеристикою глибини знань про предмет, який вивчається [237].

Регресійний аналіз (англ. *Regression analysis*) – це метод визначення відокремленого і спільного впливу факторів на результативну ознаку та кількісної оцінки цього впливу шляхом використання відповідних критеріїв. Результатом проведення регресійного аналізу є отримання рівняння регресії, яке визначає внесок кожної незалежної змінної у варіацію прогнозованої залежної змінної величини.

Основним завданням регресійного аналізу є визначення впливу факторів на результативну ознаку. Спочатку необхідно отримати та обґрунтувати рівняння зв'язку, що відповідає характеру аналітичної стохастичної залежності між досліджуваними ознаками. Рівняння регресії показує як в середньому змінюється результативна ознака (Y) під впливом зміни факторних ознак (X_i).

Побудова регресійної моделі для визначення ступеня ризику розвитку та прогресування клімактеричних та метаболічних порушень була проведена у вигляді формули:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i, \quad (6.1)$$

де X₁, X₂...X_i – фактори (предиктори);

Y – результативна ознака;

b₁, b₂, ..., b_i – коефіцієнти багатфакторної регресійної моделі.

6.2 Прогнозування виникнення ранніх клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Своєчасна діагностика ранніх клімактеричних порушень у жінок на етапі перименопаузи належить до профілактичних методів попередження розвитку КС та пов'язаних з ним захворювань [238].

Формування груп високого ризику розвитку раннього КС та створення прогностичних моделей, дає змогу вчасно виявляти та передбачати виникнення тяжких форм КС у кожної з пацієнок, призначити диференційовану профілактичну та адекватну терапію для зменшення кількості постменопаузальних ускладнень [83].

Для розробки діагностичної програми розвитку ранніх клімактеричних змін у жінок в перименопаузі проаналізовано особливості змін факторних ознак, які імовірно формують КС. Для цього проведено аналіз результатів епідеміологічних та клініко-анамнестичних даних. Для вивчення причин, пов'язаних із розвитком нейровегетативних і психоемоційних порушень у жінок та оцінки їх впливу на розвиток важкого ступеня перебігу КС був використаний метод множинного регресійного аналізу [237].

Методом покрокового дискримінантного аналізу виявлено найбільш потенційні клінічні предиктори, які впливають на розвиток і прогресування клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ. В нашому дослідженні, для зручності в практичному клінічному застосуванні прогнозування виникнення клімактеричних порушень у жінок була розроблена оцінка в умовних балах впливу предикторів, які були використані для побудови оригінальної моделі прогнозування.

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування ризику розвитку КС усім обстеженим жінкам проводилось анкетування, яке включало найвпливовіші фактори ризику виникнення КС: екологічні умови проживання, характер харчування, вживання алкоголю, паління, фізична активність, шкідливі чинники виробництва, тип темпераменту, наявність хронічного стресу і тривожності в анамнезі, наявні захворювання ЩЗ та встановлено їх градацію з числових значень (Додаток В).

З метою перевірки надійності розробленої математичної моделі прогнозування виникнення КС у жінок перименопаузального віку було обстежено 146 жінок з ГТ та 30 практично здорових жінок. У 104 (59,1 %) жінок з ГТ діагностовано КС: легкого ступеня у 70(39,8 %) пацієток, помірного ступеня у 34(19,3 %) жінок. У 72 (40,9 %) жінок КС на етапі обстеження не спостерігався.

На сьогодні в медицині є домінуюча концепція «множинності і поєднаної дії причин», основою якої є уявлення про множинність причин виникнення і поширення хвороб та поєднання їх дії [62]. Відповідно до цієї концепції, ризик виникнення і поширення хвороби найчастіше пов'язаний з поєднаним взаємопов'язаним впливом комплексу чинників, причинна активність яких проявляється по-різному. Відповідно до цієї моделі всі причини діляться на необхідні, достатні та обов'язкові. У розвитку КС необхідною причиною є знижений естрогенний фон, наявність якого є обов'язковою для виникнення КС.

Найбільш складним етапом побудови логістичної регресії є редукція даних – відбір з множини потенційних предикторів підмножини таких, що у змозі забезпечити, по-перше, збіжність методу, а, по-друге, необхідну якість діагностики (чутливість та специфічність методу).

Для оцінки вірогідності виділених факторних ознак було виконано покроковий логістичний регресійний аналіз в програмі Statistica 10.0: визначено мультиколінеарні фактори ризику КС, побудовано кореляційну матрицю з розрахунком коефіцієнтів кореляції (рис. 6.1).

Variable	Correlations (06_07_2021_дані)							
	Паління	Вживання алкоголю	Екологічні умови проживання	Фізична активність	Стресові ситуації	Тривожність	Патологія ЩЗ	Ризик КС
Паління	1,000000	0,276281	0,240167	0,234416	0,183917	0,156358	0,174948	0,306149
Вживання алкоголю	0,276281	1,000000	0,416130	0,382222	0,343821	0,347366	0,257814	0,529593
Екологічні умови проживання	0,240167	0,416130	1,000000	0,677327	0,621103	0,634535	0,545134	0,788437
Фізична активність	0,234416	0,382222	0,677327	1,000000	0,698599	0,680993	0,587059	0,839096
Стресові ситуації	0,183917	0,343821	0,621103	0,698599	1,000000	0,766152	0,661410	0,822176
Тривожність	0,156358	0,347366	0,634535	0,680993	0,766152	1,000000	0,473272	0,802009
Патологія ЩЗ	0,174948	0,257814	0,545134	0,587059	0,661410	0,473272	1,000000	0,641645
Ризик КС	0,306149	0,529593	0,788437	0,839096	0,822176	0,802009	0,641645	1,000000

Рисунок 6.1 – Кореляційна матриця з коефіцієнтами кореляції факторів ризику виникнення клімактеричного синдрому

Наступним етапом було визначення відносної вагомості мультиколінеарних факторів в прогнозуванні КС з визначенням коефіцієнтів регресії (b), які відображають для кожного включеного в аналіз фактора відношення, щодо шансів впливу на розвиток КС у обстежених жінок (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Предиктори з коефіцієнтами множинної логістичної регресії математичної моделі прогнозованого ризику виникнення клімактеричних порушень

Предиктор	Коефіцієнт регресії, (b_i)	Стандартна похибка, SE, (b_i)	Значення рівня значущості, p
Назва з умовним позначенням			
Паління (X_1)	0,028	0,0074	0,001442
Вживання алкоголю (X_2)	0,039	0,0036	0,000000
Несприятливі екологічні умови проживання (X_3)	0,051	0,0038	0,000000
Фізична активність (X_4)	0,051	0,0042	0,000000
Стресові ситуації в анамнезі (X_5)	0,044	0,0058	0,000001
Наявність тривожності (X_6)	0,03	0,0052	0,000002
Захворювання ЩЗ в анамнезі (X_7)	0,179	0,0117	0,000098
Константа (b_0)	0,197	0,0079	0,000000

Згідно з множинним регресійним логістичним аналізом нами виділено 7 найбільш значущих факторів, згідно яких ми провели прогностичний аналіз ризиків виникнення клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку.

Фактори ризику у яких рівень значущості $p > 0,05$ були виключені з аналізу. Оскільки рівень значущості у 7 факторів ризику був $p < 0,05$, їх було включено в математичну модель.

За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі випливає, що вагомим предиктором ризику виникнення КС була наявність тиреоїдних захворювань ($b=0,179$) в анамнезі, зокрема ГТ, що спостерігалось у 146 жінок (82,9 %).

Вагомим предиктором розвитку КС у жінок є їх низька фізична активність ($b=0,051$). Активний спосіб життя та фізична активність під час менопаузального

переходу, як і в інші періоди життя жінки, покращують загальну якість життя [199]. Рекомендації ВООЗ щодо фізичної активності для здоров'я (2010 р.) у дорослих людей у віці 18-64 років, передбачають 2 типи фізичної активності щотижня – аеробні та силові вправи. Помірна фізична активність з ходінням більше 8 000 кроків/день, виконання дозованих фізичних вправ, їзда на велосипеді або плавання спостерігалась у 107 (59,1 %) жінок, енергійна фізична активність з ходінням більше 10 000 кроків/день з 150-хвилинними фізичними навантаженнями енергійної інтенсивності на тиждень або еквівалентною комбінацією активних дій помірної та енергійної інтенсивності відмічалася лише у 21 (11,9 %) жінки. Легка фізична активність з ходінням менше 8 000 кроків/день з повільною ходьбою, переміщенням по дому, сходженням по сходах відмічалася у 48 (27,3 %) жінок.

Доказів про потенційний вплив факторів навколишнього середовища на час настання менопаузи все ще недостатньо, проте наші спостереження підтверджують результати дослідників [239], які повідомляють, що проживання в йододефіцитному регіоні погіршують фізичний та психічний стан здоров'я жінок. Несприятливі екологічні умови проживання з тривалістю більше 10 років відмічали 67 % обстежених жінок, 14 % жінок вказували на несприятливі екологічні умови проживання менше 10 років, переважна більшість з них була міським населенням. За даними анкетування, при оцінці ступеня вираженості КС виявлено, що у 71,2 % жінок спостерігалися несприятливі екологічні умови проживання і лише у 28,8 % обстежених жінок на момент спостереження КС не спостерігався. Стан сучасної екології, несприятливі екологічні умови проживання можна розглядати як важливий предиктор розвитку ГТ та передчасних симптомів КС.

В перименопаузальному періоді виділяють різні варіанти психоемоційних порушень: астенічний, іпохондричний, тривожно-депресивний та істеричний синдроми. Значущим фактором ризику виникнення КС була наявність хронічного стресу в анамнезі ($b=0,044$) та тривожності ($b=0,03$) за даними анкетування. У перименопаузі в жінок спостерігається зниження вмісту естрадіолу і підвищення рівня гонадотропних гормонів, значення яких у розвитку КС не підлягає сумнівам

[140], що може супроводжуватися зростанням частоти депресивних станів та відчуттям тривоги в жінок у віці менопаузального переходу [78]. Підвищена тривожність, психічна втомлюваність і напруженість спостерігалась у 43,4 % жінок: проявами тривоги (21 %), відчуттям страху (13,4 %) та епізодами депресії (9 %).

За результатами нашого дослідження одними з вагомих факторів виникнення КС були паління ($b=0,028$) та вживання алкоголю ($b=0,039$). Відомо, що у жінок які палять менструальний цикл коротший за рахунок зменшення його фолікулярної фази і менопауза настає швидше на декілька років. Також встановлено, що жінки котрі палять мають більш низькі рівні антимюлерівому гормону та інгібіну В, які відображають старіння яєчників та фолікулярний резерв [240]. Серед обстежених нами жінок курці становили 31,6 %. Тривалість куріння більше 10 років є вагомим предиктором передчасної та ранньої менопаузи, яка відмічалася у 14,2 % жінок.

Зловживання алкоголю частіше відмічається серед чоловіків, однак останній статистичний аналіз показує, що збільшення надмірного вживання алкоголю спостерігається також серед жінок [241]. Зловживання алкоголем впливає на репродуктивну функцію, менструальну циклічність та гормональний рівень протягом усього життя, в тому числі у жінок менопаузального віку [242]. Ще одним важливим фактором зловживання алкоголем у жінок є наявність негативного настрою, регулярного стресу та депресії. Помірне вживання алкоголю більше трьох разів на тиждень спостерігалось у 16,3 % жінок.

Математичне підтвердження нормальності розподілу здійснювали з використанням відповідних статистичних критеріїв Краскела-Уолліса, дисперсійного аналізу ANOVA. Аналіз якості регресійної моделі базувався на аналізі залишків. Залишки перевірялися на нормальність їх розподілу та дисперсію на всьому діапазоні значень змінних. Частотна гістограма залишкових відхилень є відносно симетричною і наближається до кривої нормального розподілу залишків (рис. 6.2). Червона лінія регресії графіку (рис. 6.3) підтверджує наявність лінійної залежності між змінними.

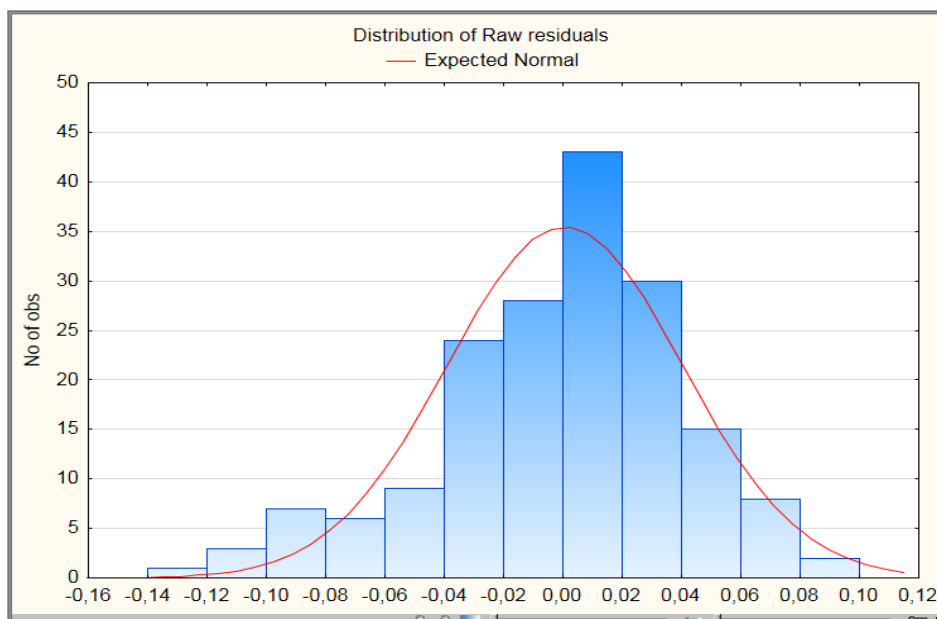


Рисунок 6.2 – Частотна гістограма залишкових відхилень факторів ризику виникнення клімактеричного синдрому

Дисперсія розсіювання залишків не має визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних (рис. 6.4). Аналіз отриманої регресійної моделі вказує про відсутність залежності залишків від прогнозованих значень [243]. Отже, дана модель вказує на адекватність запропонованої моделі для прогнозування виникнення та ймовірності прогресування КС у жінок перименопаузального віку з ГТ.

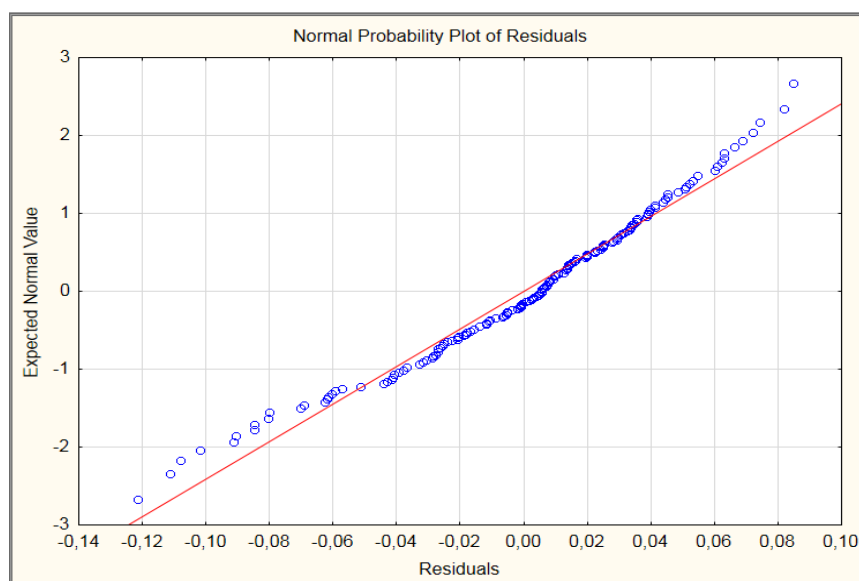


Рисунок 6.3 – Нормальний графік залишків факторів ризику виникнення клімактеричного синдрому

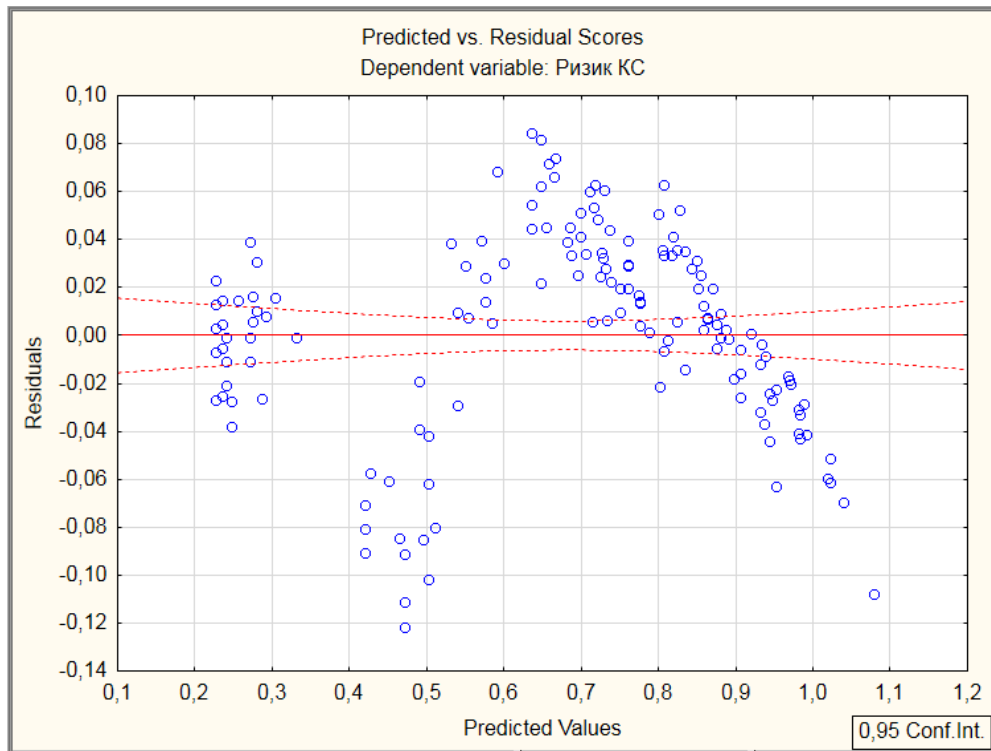


Рисунок 6.4 – Графік розсіювання значень залишків факторів ризику клімактеричного синдрому залежно від теоретичних значень залежної змінної

Наступним етапом прогнозування був аналіз коефіцієнта детермінації Нейджелкерка (R^2) який показує, яка частина факторів врахована в нашій моделі (див. рис. 6.4). Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини від безлічі інших. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1, в нашій моделі він становить $R^2=0,97$. Чим більше його значення наближається до "1", тим більше регресія пояснює розсіювання значень залежної змінної відносно вибіркової середньої. Коефіцієнт детермінації вказує наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

На основі отриманих результатів множинного регресійного аналізу (рис. 6.5) прогнозування ймовірності виникнення КС побудовано математичну модель множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику виникнення клімактеричного синдрому (КРКС):

$$\text{КРКС} = 0,197 + (X_1 * 0,028) + (X_2 * 0,039) + (X_3 * 0,051) + (X_4 * 0,051) + (X_5 * 0,044) + (X_6 * 0,03) + (X_7 * 0,179), \quad (6.2)$$

де: КРКС – коефіцієнт ризику виникнення КС у жінок; 0,197-константа; фактори ризику та коефіцієнти до факторів, розрахунок яких є завданням побудови моделі логістичної регресії: X_1 – паління, X_2 – вживання алкоголю, X_3 – несприятливі екологічні умови проживання, X_4 – фізична активність, X_5 – стресові ситуації в анамнезі, X_6 – наявність тривожності, X_7 – захворювання ЩЗ в анамнезі (X_7).

	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(168)	p-value
N=176						
Intercept			0,196677	0,007954	24,72746	0,000000
Паління	0,050472	0,013304	0,028198	0,007433	3,79375	0,000207
Вживання алкоголю	0,151177	0,014312	0,038612	0,003655	10,56301	0,000000
Екологічні умови проживання	0,249995	0,018989	0,051121	0,003883	13,16517	0,000000
Фізична активність	0,246392	0,020529	0,050961	0,004246	12,00189	0,000000
Стресові ситуації	0,177996	0,023616	0,044173	0,005861	7,53725	0,000000
Тривожність	0,124364	0,021565	0,030213	0,005239	5,76705	0,000000
Патологія ЩЗ	0,272473	0,017798	0,179587	0,011731	15,30936	0,000000

Рисунок 6.5 – Результат отримання коефіцієнтів математичної моделі множинної регресії для прогнозування ризику виникнення клімактеричних порушень в програмі Statistica 10.0.

Для підтвердження якості розробленої прогностичної цінності математичної моделі, розраховували прогнозоване значення залежної змінної відносного ризику виникнення КС у жінок з ГТ у період перименопаузи. Відносний ризик є показником відношення частоти виникнення даної патології з урахування визначених факторів ризику та свідчив, як ці фактори впливають на розвиток КС та розраховувався 95 % довірчий інтервал, у межах якого з 95 % ймовірністю потрапляє істинне значення відносного ризику для кожної пацієнтки. Значення коефіцієнта ризику виникнення КС лежало в межах від 0 до 1 та відображало ймовірність розвитку КС, чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вищий ризик виникнення КС у жінок хворих на ГТ, якщо значення коефіцієнта ризику знаходився в діапазоні від 0 до 0,5, робили висновок, що у пацієнтки низький ризик виникнення захворювання, якщо ризик перевищував 0,5

до 0,8 – ризик виникнення КС середній та більше 0,8 – високий.

За нашими результатами прогноз залежної змінної коефіцієнта ризику виникнення КС очікувався з високим ступенем ймовірності у 69 (47,3 %) жінок з ГТ, із середнім ступенем ймовірності у 52 (35,6 %) жінок з ГТ та із низьким ступенем ймовірності у 25 (17,1 %) жінок з ГТ.

Під час перевірки співпадіння реальних результатів прогнозування з теоретично очікуваними у групах високого, середнього та низького ступенів достовірності ризику виникнення КС у жінок з ГТ у період менопаузального переходу, виявлена висока чутливість математичної моделі прогнозування. За розробленою математичною моделлю прогнозування виникнення КС у жінок з ГТ, прогнозоване значення коефіцієнта ризику виникнення КС високого ступеня було визначено у 63 (43,2 %) жінок з ГТ, що підтверджує високу чутливість прогностичної моделі. Доведена також висока точність математичної моделі у 49 (33,6 %) жінок, в яких прогнозувалось виникнення КС з середнім ступенем ймовірності, у 24 жінок (16,4 %) хворих на ГТ прогнозовано виникнення КС із низьким ступенем ймовірності.

Згідно з проведеним прогнозуванням (табл. 6.2), достовірність, що у жінок розвинеться КС легкого ступеня при попередньо спрогнозованому ризику виникнення клімактеричних порушень становила 96,9 %, достовірність виникнення КС середнього ступеня при попередньо спрогнозованому ризику – 93,8 %, правильність результату прогнозування КС тяжкого ступеня становила 90,6 %.

Нами доведено, що метод прогнозування має достатню діагностичну цінність: достовірність того, що в пацієнтів розвинеться КС при попередньо спрогнозованому ризику виникнення клімактеричних порушень становить 95,4 %, ймовірність негативного результату при негативному прогнозі – 89,7 %, частка істинно позитивних і істинно негативних результатів методу – 93,8 %.

Для визначення прогностичної цінності моделі КРКС проведено ROC-аналіз, отримано ROC-криві для I, II та III ступенів тяжкості КС та визначено відповідні площі під кривими (AUC) для оцінювання якості запропонованої математичної моделі (рис. 6.6).

Таблиця 6.2 – Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування виникнення клімактеричного синдрому I-III ступенів тяжкості у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Позначення операційних характеристик	Ступені тяжкості клімактеричного синдрому			Усереднені значення операційних характеристик
	I ст.	II ст.	III ст.	
Se, %	97,6	94,7	93,8	95,4
Sp, %	95,4	92,3	81,3	89,7
ПЦПР, %	97,6	94,7	93,8	95,4
ПЦНР, %	95,4	92,3	81,3	79,7
LR+	21,2	12,3	5,02	12,8
LR-	0,03	0,05	0,07	0,05
Точність прогнозування, %	96,9	93,8	90,6	93,8
Примітка. Se – чутливість, Sp – специфічність, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату, ПЦНР – прогностична цінність негативного результату, LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату, LR – відношення правдоподібності негативного результату.				

Як видно з рис. 6.6, площа під кривою $AUC_1=0,988$ (якість класифікації I ст. КРКС); $AUC_2=0,906$ (якість класифікації II ст. КРКС); $AUC_3=0,887$ (якість класифікації III ст. КРКС). Отже, відповідно до ROC-аналізу, прогнозування I та II ступенів тяжкості клімактеричного синдрому є відмінним, для важкого III ступеня – високим.

Згідно з проведеним аналізом, можна зробити висновок, що навіть при відсутності клінічних скарг на КС у жінок хворих на ГТ, лікар використовуючи модель прогнозування на основі зібраних анамнестичних даних, згідно з розробленою анкетною (Додаток В), може не лише прогнозувати виникнення раннього клімаксу, але й визначити ступінь ймовірності прогресування клімактеричних змін. Після цього, визначити необхідність призначення додаткових лабораторних обстежень та використавши модель прогнозування виникнення КС, розрахувати можливість настання КС, в результаті чого за допомогою корекції існуючих факторів ризику попередити та знизити ризик розвитку прогресування клімактеричних змін у жінок даної категорії. Таким чином, враховуючи високу

прогностичну здатність даної математичної моделі, її можна рекомендувати застосовувати для прогнозування виникнення КС у жінок перименопаузального віку з наявною патологією ЩЗ в практичній медицині.

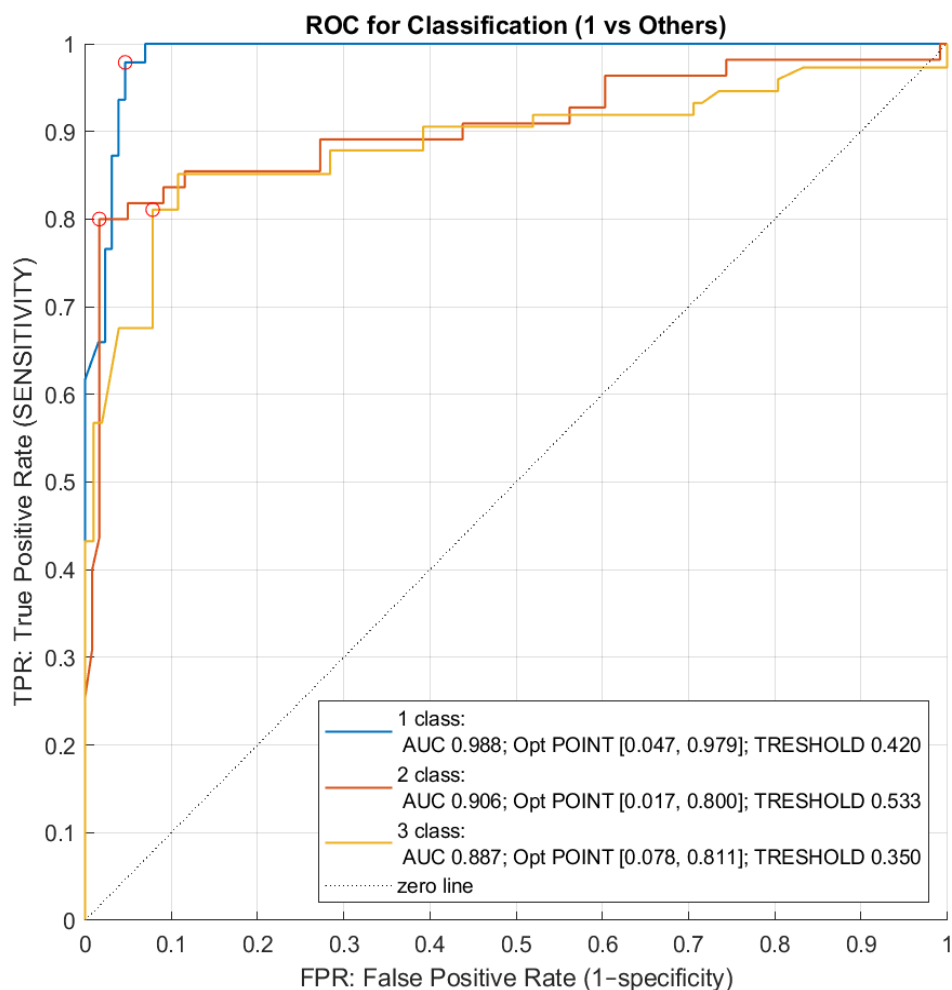


Рисунок 6.6 – ROC-криві для прогнозування коефіцієнта ризику виникнення клімактеричного синдрому I, II та III ступенів тяжкості

Для визначення ефективності даної моделі в прогнозуванні виникнення клімактеричних порушень у жінок з ГТ наводимо клінічний приклад проведення обрахунків.

До лікаря-ендокринолога звернулася пацієнтка К. 48 років з діагнозом: Первинний гіпотиреоз, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації. Із наступними показниками (див. рис. 6.6): пацієнтка не палить, алкоголь вживає періодично не більше двох разів на тиждень, відмічає помірну фізичну активність, проживає в місті більше 10 років з несприятливими екологічними умовами,

відмічає постійні стресові ситуації та відчуття тривожності (працює вчителем), хворіє ГТ на протязі 3 років.

Розраховуємо у даної пацієнтки прогноз виникнення клімактеричних порушень шляхом введення числових значень відповідних факторів ризику в математичну модель регресійного аналізу (рис. 6.7).

Рисунок 6.7 – Числові значення відповідних факторів ризику виникнення клімактеричних порушень (клінічний випадок)

Результати прогнозу виникнення клімактеричних порушень у жінки перименопаузального віку (клінічний випадок) наведено на рисунку 6.8.

Predicting Values for (05_03_2021 variable: Ризик КС			
Variable	b-Weight	Value	b-Weight * Value
Паління	0,028198	0,000000	0,000000
Вживання алкоголю	0,038612	2,000000	0,077225
Екологічні умови проживання	0,051121	3,000000	0,153362
Фізична активність	0,050961	2,000000	0,101922
Стресові ситуації	0,044173	3,000000	0,132519
Тривожність	0,030213	3,000000	0,090638
Патологія ЩЗ	0,179587	1,000000	0,179587
Intercept			0,196677
Predicted			0,931930
-95,0%CL			0,917125
+95,0%CL			0,946734

Рисунок 6.8 – Розрахунок прогнозу розвитку клімактеричних порушень у жінки перименопаузального віку (клінічний випадок)

Прогнозоване значення коефіцієнта виникнення КС становить 0,93; істинне значення коефіцієнта ризику КС за оцінкою лікаря-ендокринолога становило 0,92. Абсолютна похибка прогнозування коефіцієнта становить 0,01; відносна похибка прогнозування коефіцієнта становить 1 %. Ймовірність виникнення КС становить 93 %. Значення коефіцієнта ризику більше 0,8, що вказує про високий ризик розвитку КС у даної пацієнтки.

Розроблене за допомогою множинного регресійного аналізу рівняння дозволило отримати найбільш чутливі предиктори, за допомогою яких можна з високою прогностичною точністю прогнозувати клімактеричні порушення у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ. Висока прогностична здатність розробленої моделі дозволяє використовувати її в сімейній медицині, ендокринології та гінекології.

Таким чином, запропонована нами кількісна модель оцінки наявних факторів ризику та проведення регресійного аналізу прогнозування виникнення ранніх клімактеричних порушень у жінок хворих на ГТ, дозволить знизити ризик виникнення КС серед даної кагорти пацієнток при проведенні активної ранньої діагностики та цілеспрямованої профілактично-лікувальної тактики.

6.3 Прогнозування виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Однією з головних проблем є те, що метаболічний синдром клінічно не проявляється доти, поки істотно не порушується вуглеводний та ліпідний метаболізм, які ініціюють патологічне коло симптомів, що призводить до появи кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету, неалкогольного стеатогепатозу, порушення репродуктивної функції та низки інших захворювань.

Тому актуальним та важливим завданням є правильна, а головне вчасна, інтерпретація наявних факторів ризику виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ з метою їх корекції для попередження або сповільнення розвитку ускладнень.

Можливість прогнозування захворювань та їх ускладнень у медицині цікавить науковців вже давно. В європейських та вітчизняних рекомендаціях щодо профілактики МС рекомендується разом із традиційними факторами ризику враховувати ряд додаткових, проте, не надається чітких методик врахування факторів ризику для визначення індивідуального ризику, особливо для хворих на ГТ. Введення в модель прогнозування додаткових показників, що відображають індивідуальні особливості перебігу патологічного процесу, можуть істотно знизити похибки діагностики та прогнозування [244].

Розробка математичної моделі прогнозування виникнення та прогресування метаболічних порушень проводилась на підставі оцінки даних антропометричних параметрів, вуглеводного та ліпідного обмінів, гормонального стану ЩЗ та рівня вітаміну D в сироватці крові. За потенційні предиктори використовували показники концентрації ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, КА, глюкози, інсуліну, НОМА-IR, ТТГ, 25(OH)D у сироватці крові, антропометричні параметри (об'єм стегон, талії, зріст, вага, ІМТ).

Зазначимо, що обстежені нами 176 жінки були поділені на дві групи (146 хворих на гіпотиреоз та 30 здорових): перша група експериментальна включала 91 жінку та була використана для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень, а друга група на якій перевіряли верифікацію даної моделі – 85.

Для побудови прогностичної моделі застосовували метод множинного регресійного аналізу, який дає змогу виявити залежність ознаки, що досліджується, одночасно від кількох інших ознак і зробити прогноз зміни ознаки, яка вивчається, від зміни, включених у регресійну модель показників [245].

У прогностичну модель були включені параметри, які за результатами статистичного кореляційного аналізу могли б впливати на виникнення метаболічного синдрому. Фактори ризику, у яких рівень значущості $p > 0,05$ були виключені з аналізу. Логістичну регресійну модель реалізовували на підставі обраних 4-х показників методом поступового включення предикторів, який ранжує ознаки у відповідності до їх внеску в модель за коефіцієнтами регресії (b).

Розраховані коефіцієнти регресійної функції та їх статистична значущість наведені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3 – Предиктори з коефіцієнтами множинної логістичної регресії математичної моделі прогнозованого ризику виникнення метаболічних порушень

Предиктори	Коефіцієнт регресії, (b _i)	Стандартна похибка, SE (b _i)	Значення, p
Триацилгліцерол	0,114	0,0175	0,00001
Тиреотропний	0,019	0,0025	0,00000
25 (ОН)D	-0,005	0,0004	0,00000
ОТ	0,007	0,0006	0,00001
Константа (b ₀)	-0,168	0,0079	0,00000

За результатами наших досліджень, з аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі випливає, що вагомими предикторами виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ були: рівень ТГ (b=0,114), ТТГ (b=0,019), 25 (ОН)D (b=-0,004) в сироватці крові та ОТ (b=0,007), (p<0,001), згідно з цими параметрами проводилось прогнозування.

На основі отриманих результатів множинного регресійного аналізу прогнозування виникнення метаболічних порушень побудовано математичну модель множинної регресії для визначення коефіцієнта ризику виникнення метаболічних порушень (КРМП):

$$\text{КРМП}=(0,007*\text{ОТ})+(0,019*\text{ТТГ})-(0,005*\text{вітамін D})+(0,114*\text{ТГ})-0,168, \quad (6.3)$$

де: КРМП – коефіцієнт ризику виникнення метаболічних порушень у жінок; фактори ризику та коефіцієнти до факторів, розрахунок яких є завданням побудови моделі логістичної регресії.: ОТ (окружність талії, см); ТТГ (тиреотропний гормон, мМО/мл); вітамін D (25(ОН)D, нг/мл); ТГ (триацилгліцерол, ммоль/л); 0,168-константа.

Математичне підтвердження нормальності розподілу здійснювали з використанням відповідних статистичних критеріїв Краскела-Уолліса, дисперсійного аналізу ANOVA. Для перевірки якості моделі використовували критерій Нейджелкерка (R^2), для оцінки ефективності моделі використовували ROC-аналіз (а саме, площу під кривою, AUC).

Залишки перевірялися на нормальність їх розподілу та дисперсію на всьому діапазоні значень змінних. Частотна гістограма залишкових відхилень є відносно симетричною і наближається до кривої нормального розподілу залишків (рис. 6.9).

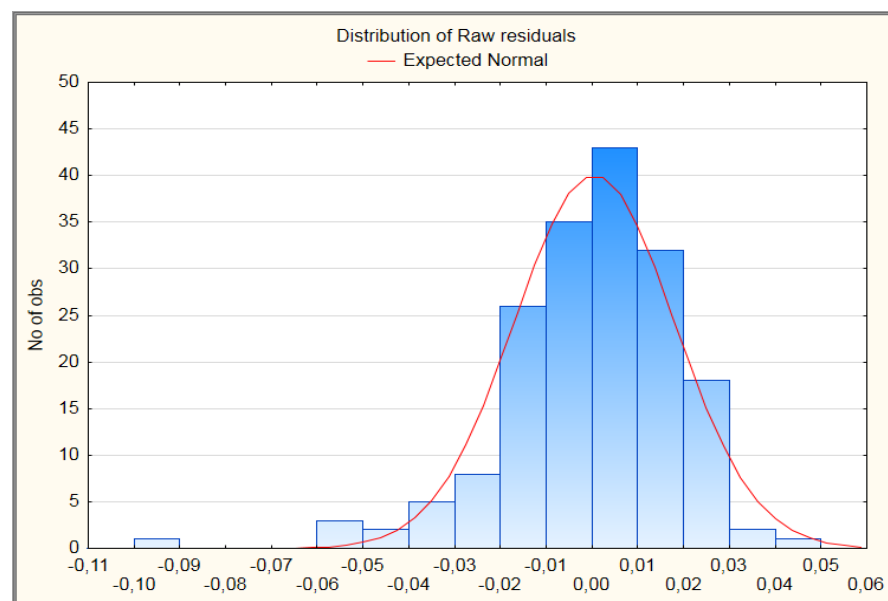


Рисунок 6.9 – Частотна гістограма залишкових відхилень факторів ризику виникнення метаболічних порушень

Шляхом підрахунку значення прогностичного КРМП у хворих на ГТ з МС та без нього, яких було залучено до дослідження, було виділено 4 ступені ризику виникнення метаболічних порушень: I ступінь – низький ризик (значення прогностичного коефіцієнта до 0,45), II ступінь – середній ризик (від 0,46 до 0,65), III ступінь – високий ризик (від 0,66 до 0,8), IV ступінь – критичний ризик (більше 0,81). Значення КРМП лежало в межах від 0 до 1 та відображало імовірність виникнення МС, чим ближче значення прогнозованої достовірності до одиниці, тим вищий ризик прогресування МС у жінок хворих на ГТ.

За нашими результатами прогноз залежної змінної коефіцієнта ризику

виникнення метаболічних порушень очікувався: з низьким ступенем ризику в 25 (29,4 %) жінок, із середнім ступенем ризику – 17 (20 %) жінок, з високим ступенем ризику – 22 (25,9 %) та із критичним ступенем ризику в 21 (24,7 %) жінки з ГТ.

За розробленою математичною моделлю прогнозування виникнення метаболічних порушень у жінок з ГТ прогнозоване значення низького коефіцієнта ризику виникнення метаболічних порушень було визначено у 24 (28,2 %) жінок з ГТ, що підтверджує високу чутливість прогностичної моделі. Доведена також висока точність математичної моделі у 16 (18,8 %) жінок, в яких прогнозувалось виникнення МС із середнім ступенем ймовірності. У 20 жінок (23,5 %) хворих на ГТ прогнозовано виникнення МС із високим ступенем ймовірності та у 19 жінок (22,4 %) із критичним ступенем ризику виникнення метаболічних порушень.

Високу прогностичну точність даної математичної моделі підтверджує відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваними. У I групі низького ризику відповідність зафіксовано в 97,6 %, у II групі середнього ризику – 96,5 %, у III групі високого ризику – 94,1 %, у IV групі з критичним ступенем ризику 92,9 % випадків.

Відомо, що абсолютно точних 100 % діагностичних та прогностичних методів не існує і лікарям часто буває важко інтерпретувати отримані медичні та статистичні результати обстеження. Саме тому, важливою характеристикою достовірності запропонованих нових методів та математичних моделей у медичній практиці є коректне оцінювання достовірності діагностики прогнозування ризику виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

У таблиці 6.4 наведені узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування виникнення метаболічних порушень I-VI ступенів ризику в жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

Нами доведено, що запропонований метод прогнозування має достатню діагностичну цінність: достовірність того, що в пацієнта розвинеться МС при попередньо спрогнозованому ризику виникнення метаболічних порушень становить – 96,1 %, ймовірність негативного результату при негативному прогнозі

– 92,6 %, частка істинно позитивних і істинно негативних результатів методу – 95,3 %.

Таблиця 6. 4 – Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування виникнення метаболічних порушень I-IV ступенів ризику у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Позначення операційних характеристик	Ступені ризику метаболічних порушень				Усереднені значення операційних характеристик
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
Se, %	98,3	97,1	95,2	93,9	96,1
Sр, %	96	93,8	90,9	89,5	92,6
ПЦПР, %	98,3	98,5	96,8	96,9	97,6
ПЦНР, %	96	88,2	87,0	81,0	88,1
LR+	24,6	15,7	10,5	8,9	14,9
LR-	0,018	0,03	0,05	0,07	0,042
Точність прогнозування, %	97,6	96,5	94,1	92,9	95,3

Примітка: Se – чутливість, Sp – специфічність, ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату, ПЦНР – прогностична цінність негативного результату, LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату, LR- – відношення правдоподібності негативного результату.

Для оцінювання прогностичної цінності запропонованої математичної моделі прогнозування КРМП проведено ROC-аналіз, отримано ROC-криві для чотирьох ступенів ризику метаболічних порушень, визначено відповідні площі під кривими (Area Under Curve (AUC)), (рис. 6.10).

Як видно з рис. 6.10, площа під кривою $AUC_1 = 1,000$ (якість класифікації I ступеня КРМП); $AUC_2 = 0,927$ (якість класифікації II ступеня КРМП); $AUC_3 = 0,880$ (якість класифікації III ступеня КРМП); $AUC_4 = 0,839$ (якість класифікації IV ступеня КРМП). Отже, відповідно до ROC-аналізу, прогнозування I та II ступенів ризику розвитку метаболічних порушень є відмінними, для високого III ступеня та IV критичного ризику – високими.

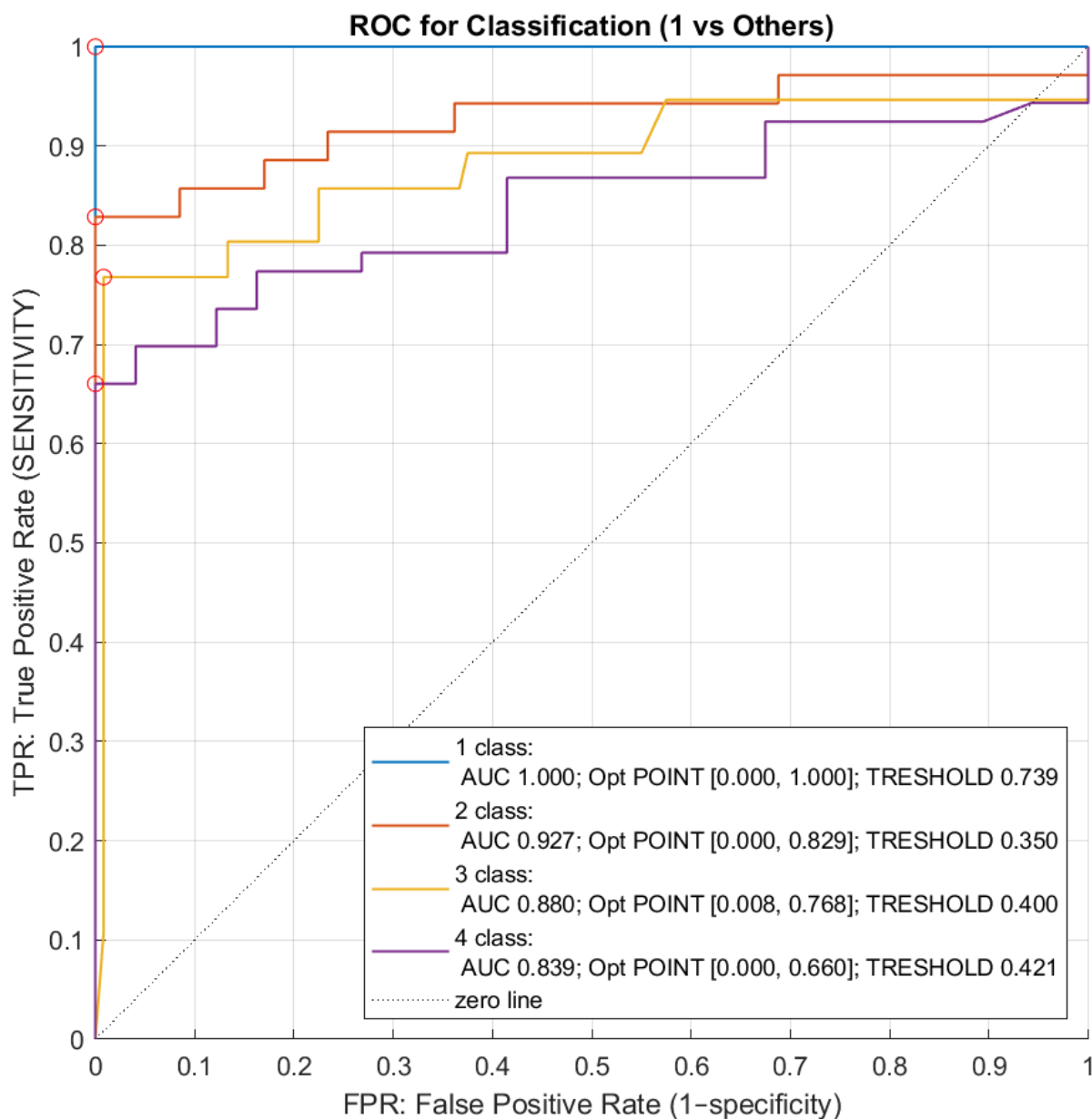


Рисунок 6.10 – ROC-криві для прогнозування I-IV ступенів ризику виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз

Для кращого розуміння та визначення ефективності запропонованого методу прогнозування виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ наводимо клінічний випадок:

Жінка В., віком 47 років, з діагнозом: первинний гіпотиреоз, легкого ступеня тяжкості, стадія компенсації. Звернулася до сімейного лікаря для проходження комплексного обстеження. Дані обстеження: ОТ–88 см; рівень ТТГ– 1,6 мМО/мл; 25(ОН)D – 49,07 нг/мл; ТГ – 1,8 ммоль/л.

Підставивши дані у формулу (6.7) для розрахунку значення коефіцієнта ризику розвитку метаболічних порушень (КРМП) отримуємо (рис. 6.11):

$$\text{КРМП}=(0,007*88)+(0,019*1,6)-(0,005* 49,07)+(0,114*1,8)-0,168=0,45$$

Predicting Values for (26_02_2021_дані) variable: Ризик_ММС			
Variable	b-Weight	Value	b-Weight * Value
Обвід талії	0,007135	88,00000	0,627913
ТТГ	0,018620	1,60000	0,029792
Віт Д	-0,004814	49,07000	-0,236235
Тригліцериди	0,113903	1,80000	0,205025
Intercept			-0,168382
Predicted			0,458113
-95,0%CL			0,440043
+95,0%CL			0,476183

Рисунок 6.11 – Розрахунок прогнозу виникнення метаболічних порушень у жінки перименопаузального віку хворої на ГТ (клінічний випадок)

Прогнозоване значення коефіцієнта ризику виникнення метаболічних порушень (КРМП) становить 0,46, що вказує про середній ризик розвитку метаболічних порушень; істинне значення КРМП за оцінкою сімейного лікаря становило 0,48. Абсолютна похибка прогнозування коефіцієнта становить 0,02; відносна похибка прогнозування коефіцієнта становить 2 %. Значення коефіцієнта ризику більше 0,46, що вказує про середній ризик виникнення метаболічних порушень у даної пацієнтки.

Запропонована модель дозволяє за мінімальним набором лабораторних показників (рівнем ТГ, ТТГ, 25 (ОН)D в сироватці крові) та вимірюванням ОТ встановити можливість виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ.

Прагматична мета прогнозування лежить у попередженні та «плануванні» розвитку можливих несприятливих результатів перебігу захворювання, а також, у вчасному виявленні факторів ризику та їх корекції, ранньому запідозренні та подальшому точному діагностуванні метаболічних порушень, виборі адекватної програми ведення, заходів профілактики та лікування МС у хворих на ГТ в

залежності від ступеня ризику несприятливого результату на етапі первинної медичної допомоги в практиці сімейного лікаря.

Розроблена математична модель спрямована на виявлення ризику розвитку метаболічних порушень, може бути використана для ранньої діагностики МС на підставі використання непрямих ознак, а також прогресування патологічного процесу з урахуванням прогностичного коефіцієнта ризику розвитку метаболічних порушень. Представлені критерії дають лікарям практичної охорони здоров'я додатковий «інструмент» для оцінки ризику виникнення і прогресування МС для оптимізації лікувально-профілактичної тактики.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [247-249].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За останні півстоліття спостерігається стрімке зростання патології ЩЗ, яка посідає провідне місце серед ендокринних захворювань[1, 4]. ГТ є однією з найчастіших патологій ЩЗ: поширеність, за даними різних досліджень, становить від 0,2 до 2 %. У віковій популяції ГТ частіше виявляють у жінок в періоді менопаузи. Щорічна захворюваність на первинний ГТ сягає 3,5 на 1 тис. жінок і 0,6 – на 1 тис. чоловіків [2, 4, 7].

Ця проблема стає все більш актуальною для нашої країни, оскільки абсолютна кількість випадків захворювань ЩЗ по Україні за останні 10 років збільшилася з 689 тис. до 1 млн. 486 тис., статистичні показники відрізняються серед різних областей в залежності від різноманітних чинників (йододефіцитні регіони, віддалені наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, хронічний стрес, незбалансоване харчування, наявність коморбідних патологій тощо) [5-6].

На первинному етапі нашого дослідження нами було проведено порівняльний аналіз та вивчено показники поширеності незлоякісної тиреоїдної патології по Тернопільській області за 2013-2017 роки згідно офіційних обліково-звітних статистичних даних щорічного звіту «Про надання ендокринологічної допомоги дорослому населенню» ендокринологічної служби Тернопільської області.

По Тернопільській області спостерігалася тенденція до зростання поширеності зоба I ступеня за останні роки – 2 218 (2013 рік) та 2 225 (2017 рік), що в перерахунку на 100 000 населення становить 256,5 та 259,0 вперше виявлених нових випадків захворювання. Показники поширеності вузлового зоба серед дорослого населення в Тернопільському регіоні протягом 2013-2017 років мали тенденцію до прогресування захворювання. У 2013 році було вперше виявлено 4 540 хворих на вузловий зоб (показник захворюваності становив 49,6 на 100 тис. нас.), у 2015 році – 5 001 хворих (56,7 на 100 тис. нас.), у 2016 році – 5 544 хворих (57,2 на 100 тис. нас.), за 2017 рік – 5 712 хворих (58,6 на 100 тис. нас.).

Поширеність ГТ серед населення Тернопільської області постійно збільшувалася: поширеність набутого ГТ за 2013 рік становила 209,7 на 100 тис. населення. У 2015 році – 254,3 на 100 тис. населення. У 2017 році – 292,8. Аналіз показників поширеності та захворюваності на тиреоїдити по Тернопільській області також показав тенденцію до зростання: за 2013 рік поширеність становила 26,1 а в 2017 році – 38,2 нових випадків захворюваності.

Українські та закордонні дослідження показали, що найчастішою причиною захворювань ЩЗ є дефіцит надходження йоду з навколишнього середовища в організм [12-15]. При тривалому ЙД настає зрив адаптаційних процесів, що веде до йододефіцитних захворювань, які проявляються різними патологіями в різні вікові періоди [16, 23, 30, 33].

У процесі виконання даної роботи була проведена оцінка ступеня важкості ЙД у населення Тернопільської області за епідеміологічними критеріями. З метою оцінки важкості ЙД використовували епідеміологічні критерії, визначені рекомендаціями ВООЗ/ЮНІСЕФ/ICCIDD: неонатальний скринінг новонароджених на рівень ТТГ, частота зоба за даними пальпаторного обстеження і тиреомегалії за даними УЗД, медіана екскреції йоду з сечею (серед дітей віком 12–14 років та жінок у першому триместрі вагітності).

Аналіз обліково-звітних даних медико-генетичного центру Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні за 2014-2017 роки, щодо скринінгу ГТ у новонароджених, виявив середній показник концентрації ТТГ ($11,8 \pm 2,01$) мМО/л, частота неонатальної гіпертиреотропіємії становила ($3,52 \pm 0,3$) %, що вказувало на легкий ступінь йодної недостатності у популяції по Тернопільському регіоні.

Частота випадків зоба серед обстежених нами школярів становила 38 % за результатами УЗД, що ретроспективно свідчило про важкий ступінь ЙД. Збільшення ЩЗ серед дівчаток зафіксовано у 22 %, серед хлопчиків у 16 %. За результатами УЗД ЩЗ вагітних жінок у першому триместрі було встановлено збільшення її об'єму у 36 % обстежених. Результати ультрасонографічного обстеження ЩЗ серед дітей та вагітних жінок були характерними для ендемії середньої тяжкості в цілому по області.

Визначення концентрації йоду в сечі проводили у лабораторії епідеміології ендокринних захворювань Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, що входить до Міжнародної програми EQUIP та постійно проходить зовнішній контроль якості в центрі CDC Атланта (керівник – д.мед.н. Кравченко В.І.).

Недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 20 % дітей із діапазоном коливань від 23,59 до 91,53 мкг/л, які мали загрозу виникнення ЙДЗ. Легкий дефіцит йоду виявлено у 13 %, а дефіцит середнього ступеня важкості у 7 % дітей, йодурія в середньому становила $(99,69 \pm 35,42)$ мкг/л. Недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 43,3 % обстежених вагітних, медіана йодурії в середньому становила $(81,96 \pm 42,53)$ мкг/л із діапазоном коливань від 26,53 до 135,87 мкг/л.

Отримані епідеміологічні дані загальної оцінки йодного забезпечення населення м. Тернополя свідчать про помірний ступінь ЙД в регіоні, що вимагає термінових профілактичних заходів, спрямованих на подолання ЙД у групах підвищеного ризику, до яких належать діти та вагітні жінки. В умовах відсутності в країні законодавчої бази для профілактики ЙД альтернативою є впровадження індивідуальних і групових методів профілактики ЙДЗ серед населення.

Тиреоїдним гормонам належить важлива роль в регуляції багатьох фізіологічних і клітинних функцій у різні періоди фізіологічної гормональної перебудови жінок (пубертатний період, вагітність, клімактерій). Є ряд робіт, де вказано, що у пацієток з ГТ відбувається ранній початок та більш важкий перебіг КС [7, 25, 27]. Клімактеричні зміни часто розвиваються непомітно для пацієнтів та їх оточення, ускладнена діагностика КС зумовлена багатосимптомністю та схожістю симптоматики з ГТ.

У періоді менопаузи відзначається збільшення частоти таких захворювань, як ожиріння, цукровий діабет, захворювання ЩЗ та інших метаболічних розладів, що безпосередньо пов'язані з гормональними змінами які відбуваються у жінок в перехідному перименопаузальному періоді [57, 63].

Висока поширеність захворювань ЩЗ у жінок, фізіологічне зниження функції ЩЗ у клімактерії, схожість клінічної симптоматики з проявами старіння організму вказують на необхідність ранньої діагностики і лікування тиреоїдної дисфункції та КС у жінок перименопаузального віку з ГТ.

Метою нашого дослідження було удосконалити ранню діагностику та прогнозування клімактеричних та метаболічних порушень шляхом визначення основних предикторів їх формування та розробити диференційований підхід до лікування та покращення якості життя жінок перименопаузального віку з ГТ.

Відповідно до поставленої мети було обстежено 146 жінок в перименопаузальному періоді з ГТ автоімунного генезу. Середній вік – $(47,88 \pm 1,48)$ роки, середня тривалість хвороби становила $(5,36 \pm 0,72)$ років. Оскільки рівень ТТГ найбільш чутливо відображає функціональний стан ЩЗ, було проведено розподіл пацієток на III групи. До I групи увійшли пацієтки ($n = 43$) з рівнем ТТГ від 0,4 до 2,0 мМО/мл, що відповідало низьконормальному рівню референтного інтервалу ТТГ, II групу склали ($n = 51$) жінки з рівнем ТТГ в діапазоні 2,1–4,0 мМО/мл, що відповідало високонормальному інтервалу референтних значень, до III групи увійшли ($n = 52$) жінки з субкомпенсованим ГТ із рівнем ТТГ вище 4,1 мМО/мл. Контрольну групу склали 30 практично здорових жінок (ПЗЖ), віком від 44 до 50 років (середній вік $(46,5 \pm 2,5)$ років).

Анамнестичне вивчення екологічних, соціальних, генетичних та медико-біологічних чинників у ході обстеження пацієток дало можливість виявити фактори ризику розвитку клімактеричних порушень для подальшого прогнозування ризику розвитку КС у жінок з ГТ [73, 78, 87].

Виявлено несприятливі екологічні умови проживання у 71,2 % жінок, переважна більшість з яких була міським населенням. Відмічена значна частка пацієток – 41,6 % з напруженим розумовим типом праці, які вказували на наявність стресових ситуацій на роботі, в сім'ї та в побуті, а також низьку фізичну активність (54,7 %). На шкідливі звички, зокрема паління, вказали 14,2 % жінок, вживання алкоголю більше трьох разів на тиждень (>150 мл/добу) – 6,3 % жінок.

Нами підтверджено, що у 17,8 % випадків початок КС був генетично детермінованим, несприятливий репродуктивний анамнез у 24,8 % жінок (викидні – 7,5 %, відсутність пологів – 17,3 %), обтяжений соматичний фон у 49,3 % впливав на перебіг клімактерію та істотно знижував якість життя жінок.

Серед обстежених жінок у 71,2 % виявлено КС різного ступеня тяжкості: легкий у 47,9 %, помірний у 23,3 % жінок, тяжкий ступінь КС не спостерігався. Ступінь вираженості окремих симптомів патологічного клімактерію оцінювався в балах за якими проводився розрахунок ММІ Купермана – опитувальника симптомів менопаузи, що використовується у клінічних дослідженнях для визначення поширеності симптомів менопаузи та оцінки ефективності методів лікування, призначених для полегшення симптомів менопаузи [59].

У I групі середнє значення сумарного ММІ склало ($22,32 \pm 9,41$) балів, на перший план виходили скарги обмінно-ендокринного ($(3,84 \pm 1,22)$ балів) та нейровегетативного характерів ($(13,24 \pm 4,73)$ балів), психоемоційні порушення ($(5,42 \pm 3,13)$ балів) були слабо виражені. У II групі жінок з КС середнє значення сумарного ММІ становило ($(29,13 \pm 7,52)$ балів), у даній групі переважав метаболічний ($(4,33 \pm 2,11)$ балів) і нейровегетативний ($(19,72 \pm 6,84)$ балів) синдроми та помірні психоемоційні порушення ($(6,14 \pm 2,43)$ балів). У жінок III групи середнє значення сумарного ММІ становило ($(49,01 \pm 6,31)$ балів). КС проявлявся у них підшкалами нейровегетативного ($(21,23 \pm 5,45)$ балів), метаболічного ($(8,21 \pm 4,73)$ балів) і психоемоційного симптомів ($(9,34 \pm 2,83)$ балів). Відповідно у I групі діагностовано КС легкого ступеня у 16,4 %, у II групі виявлено КС легкого ступеня у 21,2 % та середнього ступеня у 5,5 % випадків, у III групі КС легкого ступеня виявлено у 10,3 % та середнього ступеня у 17,8 % жінок.

У жінок з ГТ та КС на перший план виходили скарги обмінно-ендокринного характеру, надмірна маса тіла спостерігалася у 49,3 % жінок та у 44,5 % ожиріння: ОЖ I ступеня – 35,6 %, ОЖ II ступеня – 8,9 % випадків. Відмічали скарги на м'язово-суглобові болі 20,8 % пацієнток.

Найчастішими нейровегетативними скаргами у пацієнок I групи були приливи (28 %), головний біль (24 %), підвищення артеріального тиску (21 %), серцебиття (17 %), порушення сну (12 %), судоми в литкових м'язах (11 %), збудливість (9 %), пітливість (2 %). У жінок II групи переважали скарги на приливи (59 %), серцебиття (32 %), головний біль (34 %), підвищення артеріального тиску (36 %), сухість шкірних покривів і слизових оболонок (31 %), збудливість (28 %), періодичні болі в області серця (22 %), судоми в литкових м'язах (18 %), порушення сну (16 %), пітливість (5 %), непереносимість високих температур (3 %). У пацієнок III групи переважали скарги на приливи (76 %), серцебиття (71 %), підвищення артеріального тиску (66 %), періодичні болі в ділянці серця (64 %), головний біль (56 %), збудливість (37), сухість шкірних покривів і слизових оболонок (42 %), порушення сну (38 %), судоми в литкових м'язах (22 %), непереносимість високих температур (15 %), пітливість (12 %). Результати наших спостережень співпадають з рядом інших досліджень щодо розповсюдження нейровегетативних розладів у жінок перименопаузального віку [64, 68, 73].

Психоемоційні розлади погіршують прояви нейровегетативної симптоматики у жінок з КС [63], у наших пацієнок вони проявлялися скаргами на швидку втомлюваність і зниження працездатності (87 %). Жінки II групи відзначали дратівливість (66 %), підвищену емоційну чутливість і плаксивість (34 %), наявність короткочасного зниження настрою (16 %). У жінок III групи з субкомпенсованим ГТ нейровегетативна симптоматика КС поєднувалась з психоемоційним синдромом і була вираженіша, що проявлялася підвищеною емоційною чутливістю і плаксивістю (43 %), зниженим настроєм (27 %), проявами тривоги (14 %), відчуттям страху (9 %) та епізодами депресії (4 %). Така симптоматика є характерною для пацієнок перименопаузального віку з супутньою патологією ЩЗ, що підтверджується даними інших наукових робіт [25, 28, 36].

Функціональний стан ЩЗ у жінок перименопаузального віку оцінювали визначенням рівня гормонів: ТТГ, FT₄, FT₃, а автоімунний процес шляхом визначення АТТП та АТТГ. У жінок рівень FT₄ був знижений, середні значення в I групі становило (16,81 ± 0,24) нмоль/л, в II групі (14,74 ± 0,30) нмоль/л, в III групі

(8,38 ± 0,16) нмоль/л, (p<0,05). Середні рівні FT₃ у пацієток були нижче референтних значень: I групи – (3,07 ± 0,09) нмоль/л, в II групі – (2,20 ± 0,16) нмоль/л, в III групі – (0,92 ± 0,19) нмоль/л, (p<0,05). При аналізі показників рівня АТПО та АТТГ відзначалося статистично достовірне підвищення їх рівня у жінок з ГТ порівняно з даними контрольної групи жінок без дисфункції ЩЗ. Середній вміст АТПО у жінок I групи становив (62,10 ± 15,30) МО/мл (p<0,001), в II групі – (94,84 ± 11,27) МО/мл (p<0,05), в III групі – (170,05 ± 10,98) МО/мл (p<0,0001). Кількість в крові АТТГ у жінок I групи були на рівні (157,21 ± 34,32) МО/мл (p<0,05), в II групі – (126,16 ± 46,56) МО/мл (p<0,001), в III групі – (189,93 ± 43,38) МО/мл (p<0,05).

Проведений кореляційний зв'язок між рівнями ТТГ та тиреоїдними гормонами виявив достовірно сильні взаємозв'язки ТТГ з FT₃ (r=-0,7919, p=0,0001) і FT₄ (r=-0,7288, p=0,002), що пояснює регуляторний вплив гіпоталамо-гіпофізарної системи на функцію ЩЗ. Кореляційні зв'язки ТТГ корелювали з рівнями АТПО (r=0,4213, p=0,002) та АТТГ (r=0,3926, p=0,001) і вказували на автоімунний механізм розвитку ГТ у обстежених жінок, наші результати узгоджуються з джерелами літератури, що вказують про взаємозв'язки даних показників при автоімунному ГТ [199, 204].

За даними літератури у жінок в перименопаузі захворювання ЩЗ сягають свого піку, а супутні ендокринні розлади репродуктивних органів створюють фон, на який накладаються дисгормональні чинники [45]. Середні рівні естрадіолу були знижені у всіх обстежених жінок: у жінок III групи становив (0,18 ± 0,02) пг/мл, (p<0,001), у пацієток I та II групи ((0,20 ± 0,04) пг/мл і (0,22 ± 0,05) пг/мл, p<0,05). Рівень ФСГ у жінок з ГТ в перименопаузі був підвищений: у пацієток I та II групи середнє значення становило (28,74 ± 1,34) мМО/л, (p<0,05) та (32,03 ± 2,31) мМО/л, (p<0,001); у пацієток III групи цей показник був вірогідно вищим і становив (40,06 ± 1,93) мМО/л, (p<0,05). Аналогічна закономірність була виявлена і при дослідженні рівнів ЛГ, збільшення його рівня у I та II групах становило (26,53 ± 1,82) мМО/л та (37,82 ± 2,04) мМО/л, (p<0,05), у пацієток III групи відмічалось зростання до (49,56 ± 1,34) мМО/л (p<0,001). Подібні результати повідомляла

міжнародна група вчених у рандомізованому дослідженні з вивчення статевих гормонів та тиреоїдної функції [28].

Зниження рівня прогестерону відбувалося при збільшенні рівня ТТГ, так у пацієток I та II групи середні значення прогестерону становили $(1,96 \pm 0,06)$ мМО/л ($p < 0,05$) та $(1,43 \pm 0,12)$ мМО/л, ($p < 0,001$). У жінок III групи середній показник був $(1,03 \pm 0,01)$ мМО/л, ($p < 0,05$). Зменшений середній рівень загального тестостерону I групи становив $(2,14 \pm 0,09)$ нмоль/л, у жінок II групи – $(1,78 \pm 0,11)$ нмоль/л та $(1,81 \pm 0,21)$ нмоль/л у пацієток III групи ($p > 0,05$) без виявлення достовірної різниці в порівнянні з контрольною групою.

Рівень АМГ у жінок з ГТ знаходився нижче контрольної групи ($(1,31 \pm 0,09)$ нг/мл). У пацієток I групи становив $(1,04 \pm 0,02)$ нг/мл та $(0,83 \pm 0,03)$ нг/мл у жінок II групи і відповідно $(0,61 \pm 0,04)$ нг/мл у пацієток III групи ($p > 0,05$) без достовірної різниці.

Зміна функціонального стану ЩЗ стає своєрідним пусковим моментом для різноманітних гормональних та метаболічних порушень у жінок в періоді менопаузи. Доведені тісні взаємозв'язки між ТТГ і естрадіолом ($r = -0,6314$, $p = 0,002$), простежувався зв'язок між ТТГ та ФСГ ($r = 0,4328$, $p = 0,001$), ТТГ і ЛГ ($r = 0,3644$, $p = 0,006$), ТТГ з пролактином ($r = 0,5318$, $p = 0,004$). Подібні результати отримували і інші дослідники, які вивчали взаємозв'язки ТТГ з статевими гормонами у жінок в менопаузі [55, 58].

Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок дисфункції ЩЗ з менопаузальними симптомами. Підвищення рівня ТТГ супроводжувалося більш вираженим ступенем прояву КС. У ряді робіт також спостерігався більш важкий перебіг КС у жінок з декомпенсованим ГТ порівняно з жінками з еутиреоїдним станом при патології ЩЗ та жінками без патології ЩЗ [25, 36, 57].

Зниження тиреоїдної функції впливає на ліпідний та вуглеводний обмін, потенціює розвиток МС особливо в осіб з ожирінням [199]. Добре відома роль дефіциту тиреоїдних гормонів у посиленні дисліпідемії [210]. Найбільш складною проблемою КС є його розвиток на фоні порушень жирового і вуглеводного обміну [202].

Проводячи порівняльний аналіз основних біохімічних показників крові порушення вуглеводного обміну виявлено у 26 % жінок з ГТ. Гіперглікемія натще у 11,6 % пацієнток, у 15,1 % жінок встановлено порушення толерантності до глюкози: I група – 2,3 %, II група – 3,4 %, III група – 9,6 %. Рівень базального інсуліну натще перевищував межі референтних значень у 31,5 % жінок в середньому становив $(22,63 \pm 0,88)$ мкОД/мл, при цьому в III і II групах цей показник був достовірно вищий $((27,92 \pm 0,93)$ мкОД/мл і $(19,42 \pm 1,08)$ мкОД/мл) порівняно з I та контрольною групами – $(5,04 \pm 1,37)$ мкОД/мл і $(8,93 \pm 1,25)$ мкОД/мл, ($p < 0,05$). Інсулінорезистентність виявлено у 32,2 % жінок з ГТ, у жінок III групи середній рівень НОМА-IR становив $(3,57 \pm 0,08)$, ($p < 0,001$). Прямі кореляційні зв'язки встановлено між НОМА-IR та ТТГ ($r=0,4438$, $p=0,0013$), рівнем АТПО ($r=0,4977$, $p=0,002$), що вказувало на взаємозалежні зв'язки між гіпофункцією ЩЗ та порушенням чутливості тканин до інсуліну. Результати нашого дослідження співпадають з висновками ряду дослідників, щодо схильності до розвитку інсулінорезистентності при ГТ [210, 211, 215, 216].

Порушення ліпідного обміну є одним із найбільш важливих чинників розвитку метаболічного синдрому у жінок перехідного перименопаузального періоду з тиреоїдною дисфункцією. Патологічні зміни показників ліпідного спектру виявлено у 89 (60,9 %) жінок з ГТ. Найчастіше відзначалося підвищення рівнів ХС ЛПНЩ в III і II групах $((3,97 \pm 0,06)$ ммоль/л і $(2,92 \pm 0,01)$ ммоль/л) порівняно з контрольною групою та I групою і становив $(2,76 \pm 0,03)$ ммоль/л, ($p < 0,05$). Зниження рівня фракції ХС ЛПВЩ нижче референтного діапазону виявлено у 47,3 % жінок. В III групі показники були нижчі $((1,01 \pm 0,18)$ ммоль/л) порівняно з I групою $((1,14 \pm 0,03)$ ммоль/л) та II групою $((1,16 \pm 0,07)$ ммоль/л), ($p < 0,05$). Підвищення рівня триацилгліцеролів зафіксовано в жінок III групи $((3,27 \pm 0,09)$ ммоль/л, $p < 0,05$), в I, II групах був збільшеним незначно і між групами істотно не відрізнявся $((2,76 \pm 0,03)$ ммоль/л; $(2,82 \pm 0,01)$ ммоль/л). Гіперхолестеринемію відзначали в 36,9 % жінок з ГТ. У III групі середній рівень ЗХС становив $(6,61 \pm 0,11)$ ммоль/л і був достовірно вищий ($p < 0,001$) в порівнянні з I та II групами $(4,23 \pm 0,02)$ ммоль/л; $(4,43 \pm 0,21)$ ммоль/л, $p < 0,05$). В усіх

досліджуваних групах спостерігалось збільшення показника КА, який дорівнював $(2,69 \pm 0,11)$; $(3,64 \pm 0,08)$; $(3,83 \pm 0,14)$, відповідно в I-III групах, ($p < 0,05$).

Виявлено позитивні достовірні кореляції середньої сили між рівнями ТТГ з ЗХС ($r=0,4537$, $p=0,0000$), ХС ЛПНЩ ($r=0,4159$, $p=0,0001$), КА ($r=0,3653$, $p=0,0016$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,3467$, $p=0,0431$). Достовірними були кореляції між рівнем естрадіолу з ХС ЛПВЩ ($r=0,4985$, $p=0,0004$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,4157$, $p=0,0024$), КА ($r=-0,3655$, $p=0,0004$). Виражені порушення ліпідного профілю є несприятливим прогностичним критерієм для перебігу менопаузи на фоні ГТ [112, 202, 210].

Проведені епідеміологічні дослідження встановили низький рівень забезпеченості населення вітаміном D як в Україні [169], так і в цілому світі [97, 98, 99, 100]. Серед жінок особливо низькими його рівні визначаються у менопаузальному віці [116, 120]. Agarwal, K та співавт. підкреслюють, що серед жінок у менопаузі існують додаткові фактори, що впливають на метаболічний ризик, а саме недостатність вітаміну D [118]. Точна оцінка і лікування даного фактору сприятиме поліпшенню якості життя жінок у менопаузі [121].

У жінок з ГТ середнє значення 25(OH)D склало $(16,41 \pm 0,57)$ нг/мл, що відповідало рівню дефіциту вітаміну D. Оцінюючи рівень забезпеченості вітаміном D встановлено у 4,1 % жінок достатній рівень 25(OH)D з середнім показником $(9,02 \pm 1,91)$ нг/мл, недостатній рівень у 17,1 % пацієток ($(23,02 \pm 0,45)$ нг/мл) та D-дефіцит у 78,8 % жінок ($(13,84 \pm 0,37)$ нг/мл). Порівняльна оцінка рівня забезпечення 25(OH)D показала, що дефіцит вітаміну D переважав у жінок III групи з ГТ і мав місце у 92,4 %, у II групі – 81,3 %, I групі – 58,2 % випадків, ($p < 0,001$).

За результатами власного дослідження у жінок встановлено залежність рівня 25(OH)D з антропометричними даними. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнем вітаміну D з масою тіла та ІМТ ($r=-0,748$, при $p=0,001$). Кореляційним від'ємні зв'язки середньої сили 25(OH)D з ОТ ($r=-0,482$, $p=0,000$), ОС ($r=-0,367$, $p=0,001$), коефіцієнтами відношень ОТ/ОС ($r=-0,568$, $p=0,000$) та ОТ/зріст ($r=-0,432$, $p=0,001$) засвідчували високу імовірність зниження рівня вітаміну D при зростанні вказаних антропометричних параметрів, що підтверджує переважання абдомінального типу ожиріння у жінок при менопаузальному переході [198].

Виявлено достовірно сильний негативний кореляційний зв'язок між 25(OH)D з АТПО ($r=-0,7704$, $p=0,043$), АТТГ ($r=-0,6912$, $p=0,002$) та рівнем ТТГ ($r=-0,7214$, $p=0,007$), позитивні кореляції середньої сили встановлені 25(OH)D з рівнем FT₃ ($r=0,4622$, $p=0,006$) та FT₄ ($r=0,4434$, $p=0,009$). Наші результати свідчать про взаємозв'язок дефіциту вітаміну D із зниженням функції ЩЗ та наявністю АТПО і АТТГ. Аналогічні результати, отримані дослідниками I.V. Паньків, V.F. Koehler¹ et al., які спостерігали підвищення частоти дефіциту вітаміну D серед хворих з автоімунною патологією ЩЗ, особливо з автоімунним тиреоїдитом [210, 211].

Кореляційний аналіз 25(OH)D з рівнем естрадіолу ($r=0,5817$, $p=0,000$) та АМГ ($r=0,3306$, $p=0,004$) засвідчив тісний достовірний зв'язок між рівнем статевих гормонів та рівнем вітаміну D в перименопаузі. Даний зв'язок підтверджує концепцію Mesinovic, J. et al., про роль вітаміну D у процесах ферментативної конверсії андрогенів в естрогени в гранульозних клітинах, згідно з якою гіповітаміноз D може розглядатися як один із чинників змін репродуктивної функції [212].

Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок рівня вітаміну D з складовими МС. МС частіше спостерігався у жінок з дефіцитом вітаміну D у 29,6 % пацієток III групи, у 13,9 % жінок II групи та 12,2 % жінок I групи. На фоні недостатності 25(OH)D МС спостерігався у 34,4 % жінок переважно у III групі з субкомпенсованим ГТ.

Взаємозв'язок 25(OH)D з складовими МС засвідчували виявлені достовірні кореляційні зв'язки між 25(OH)D та рівнем ЗХС ($r=-0,7242$, $p=0,0023$), КА ($r=-0,6557$, $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,5829$, $p=0,0003$), індексом інсулінорезистентності НОМА ($r=-0,5731$, $p=0,0003$), ТГ ($r=-0,4632$, $p=0,0002$), ХС ЛПВЩ ($r=0,3654$, $p=0,0001$), інсуліном ($r=-0,2472$, $p=0,0497$), що визначали ступінь метаболічних порушень у жінок.

За допомогою клінічних, лабораторних та інструментальних методів не завжди вдається оцінити зміни фізичного, психічного та соціального статусу пацієнтки, а клімактеричні розлади через своє різноманіття клінічних проявів, значно впливають на якість життя жінок. Тому, лише сама пацієнтка може надати

адекватну інформацію про ступінь свого задоволення різноманітними аспектами життя. Одним із етапів нашого дослідження було вивчення динаміки якості життя жінок з ГТ у ранньому періоді менопаузи. Використання показника якості життя, що пов'язана зі здоров'ям, дозволяє узагальнено оцінити ступінь адаптації людини до хвороби та можливість виконання звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному стану [186].

Сумарний показник якості життя був нижчий у жінок III групи з субкомпенсованим ГТ в порівнянні з I та II групами. Спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показників як за фізичним та психологічним компонентами здоров'я. Необхідно наголосити, що перед початком спостереження фізичний компонент здоров'я у всіх групах жінок з ГТ був знижений ((64,34 ± 2,31); (62,72 ± 1,19); (49,33 ± 3,88) балів, відповідно в I-III групах) у порівнянні з контрольною групою жінок без патології ЩЗ ((84,32 ± 2,36) балів), $p < 0,05$. Показник психічного компоненту здоров'я ((55,65 ± 1,52) балів) був достовірно нижчий в III групі в порівнянні з показниками контрольної групи ((69,23 ± 2,37) балів) та I-II груп ((66,73 ± 2,30); (68,80 ± 1,51) балів) відповідно, що свідчить про переважаючий вплив на якість життя психоемоційних розладів, які спостерігаються у перехідному віці на фоні естрогенного дефіциту і безпосередньо пов'язані з гормональними змінами [185, 186].

На початковому етапі лікування нами проводилась порівняльна оцінка ефективності базової терапії ГТ левотироксином в 3-х групах пацієнтів за індивідуально підбраною дозою (50-150 мкг), відповідно до діапазонів рівня ТТГ. Контрольним параметром, на підставі якого робився висновок про її адекватність, був рівень ТТГ. Актуальною проблемою тиреоїдології залишається питання доцільності звуження референтного інтервалу рівня ТТГ, опубліковані клінічні дослідження [231-233] демонструють переваги підтримки низьконормального рівня ТТГ проти високонормального діапазону ТТГ у хворих з ГТ [234]. Виходячи з даних епідеміологічних досліджень [235] про поширеність низьконормального рівня ТТГ від 0,4 до 2,0 мМо/мл у загальній популяції, метою нашої терапії було

досягнення цільового інтервалу ТТГ в межах низьконормального інтервалу в усіх групах.

У хворих I групи через 3 місяці лікування спостерігалось незначне зниження показника ТТГ, середній показник становив $(1,46 \pm 0,09)$ мМО/мл, через 6 місяців – $(1,58 \pm 0,03)$ мМО/мл, ($p > 0,05$). У II групі з початковим висококонормальним інтервалом референтних значень ТТГ, через 3 місяці лікування середнє значення ТТГ було $(3,04 \pm 0,04)$ мМО/мл ($p > 0,05$), через 6 місяців спостерігалось наближення показника ТТГ до низьконормального інтервалу і в середньому становило $(2,11 \pm 0,14)$ мМО/мл ($p < 0,05$). У жінок III групи з середнім вихідним показником ТТГ $(7,05 \pm 0,18)$ мМО/мл проводилася корекція гормонозамісної терапії L-T4. Через 3 місяці лікування ГТ відмічалася позитивна динаміка в досягненні тиреоїдної компенсації, середній показник ТТГ становив $(3,16 \pm 0,09)$ мМО/мл ($p < 0,001$), через 6 місяців показник ТТГ був достовірно нижчим $(2,61 \pm 0,02)$ мМО/мл ($p < 0,05$) в порівнянні з вихідними даними, що вказувало на досягнення компенсації ГТ.

Спостерігалася тенденція в динаміці змін периферичних гормонів: рівень FT₄ у жінок з ГТ підвищувався поступово, показники у I та II групах достовірно не змінилися, але були кращими у порівнянні з вихідними значеннями, після 6 місяців лікування показники FT₄ у пацієнтів III групи стали вищими і становили $(15,64 \pm 0,18)$ нмоль/л ($p < 0,05$), що вказувало на досягнення компенсації ГТ. Після 3 місяців лікування показники FT₃ в пацієнтів III групи були достовірно кращими порівняно із значеннями до лікування і становили $(1,74 \pm 0,13)$ нмоль/л ($p < 0,05$). Через 6 місяців терапії спостерігалася тенденція до покращення показників FT₃ у всіх групах, але достовірно кращими вони були у III групі – $(2,02 \pm 0,18)$ нмоль/л ($p < 0,001$).

На фоні індивідуально підібраної дози L-T4 у жінок, що було діагностовано порушення вуглеводного обміну (гіперглікемія натще виявлена у 11,6 % пацієток, у 15,1 % жінок встановлено порушення толерантності до глюкози) проводилось лікування метформіном. Зміни HbA_{1c} спостерігалися через 6 місяців лікування у пацієток III групи відносно початкового рівня $((5,84 \pm 0,11) \%$ і $(4,12 \pm 0,06) \%$), ($p > 0,05$). Порівнюючи значення інсулінемії виявлено достовірне зниження ($p < 0,05$)

рівнів інсуліну в I та III групах ($(8,87 \pm 1,22)$ мкОД/мл і $(18,74 \pm 0,26)$ мкОД/мл). За результатами індексу НОМА-IR у 17,8 % жінок на фоні лікування, середній рівень НОМА-IR становив $(3,57 \pm 0,08)$. Дані вказують на паралельні патофізіологічні механізми гіпофункції ЩЗ та інсулінорезистентності навіть при досягненні компенсації ГТ [215].

Пацієнткам (60,9 %) з діагностованою дисліпідемією призначалася тривала терапія розувастатином в індивідуально підібраній дозі (10-20 мг/добу). Позитивний вплив лікування підтверджували результати показників ліпідного обміну через 6 місяців лікування. В I групі рівень ТГ знизився на 27,6 % у порівнянні з показником до лікування, в II групі на 28,9 %, а в III групі на 39,7 %. Рівні ХС ЛПВЩ підвищилися на 20,2 % у I групі, на 10,4 % у II групі та на 20,8 % у III групі в порівнянні з показниками до лікування. Рівень ХС ЛПНЩ після лікування у жінок I групи знизився на 10,9 %, а в II групі на 30,4 %, а в III групі на 38 %. У відсотковому порівнянні рівень КА у жінок I групи знизився на 26,4 %, II групи на 37,9 % і в III групі на 31,1 %.

Результати досліджень показали, що індивідуально підібрана доза левотироксину в комбінації з метформіном і статинами у жінок з ГТ та порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну, мали достовірні позитивні впливи на нормалізацію вуглеводного обміну в стадії предіабету, зниження інсулінрезистентності і корекцію дисліпідемії, що сприяло швидкій компенсації гіпофункції ЩЗ [149, 211].

Усім пацієнткам перименопаузального віку з ГТ проведена оцінка ефективності диференційованого підходу до корекції дефіциту, недостатності 25(ОН)D та профілактики D-гіповітамінозу, виходячи з результатів первинного обстеження рівня 25(ОН)D. Достовірне збільшення рівня 25(ОН) на фоні 3 місяців лікування спостерігали в I та II групах, середні значення становили $(39,87 \pm 1,09)$ нг/мл та $(46,52 \pm 1,14)$ нг/мл, ($p < 0,01$, $p < 0,05$). В III групі рівень вітаміну D збільшився і становив в середньому $(24,98 \pm 1,36)$ нг/мл ($p < 0,05$), що відповідало рівню недостатності 25(ОН)D. Через шість місяців лікування рівень 25(ОН)D в середньому становив $(36,02 \pm 1,68)$ нг/мл. Наші спостереження щодо

результатів лікування корелюють з результатами робіт ряду інших науковців [94, 103, 172].

Наші обстеження підтвердили доцільність використання високих доз холекальциферолу (4000–6000 МО/добу) на протязі 6 місяців лікування недостатності та дефіциту 25(OH)D у жінок з ГТ в перименопаузальному періоді [94, 101]. На фоні лікування холекальциферолом рівень 25(OH)D у I групі виріс у 1,63 рази, у II групі у 1,92 рази, у жінок III групи зріс у 2,36 рази. Усім жінкам після лікування рекомендовано перейти на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу тривало під контролем рівня 25(OH)D.

В залежності від тяжкості проявів КС жінкам було запропоновано персоналізований підхід щодо лікування та розроблено профілактичні заходи щодо його передчасного виникнення. На фоні базової терапії левотирексином у жінок з ГТ лікування КС проводилось негормональним селективним модулятором естрогенових рецепторів, зокрема екстрактом кореневища циміцифуги в дозі 20 мг на добу на протязі 6 місяців жінкам з легким ступенем, в дозі 40 мг на добу на протязі 6 місяців із середнім ступенем тяжкості КС. В результаті проведених досліджень виявлено, що в усіх групах обстеження вже після 3 місяців прийому фітоестрогенів зменшилась кількість пацієнток з проявами КС.

На фоні терапії фітоестрогенами відзначалася позитивна динаміка щодо загального показника ММІ, так і окремо взятих проявів. Після 3 місячного курсу лікування середні показники загального ММІ Купермана значно зменшилися в усіх групах: в I групі – $(11,63 \pm 1,68)$; в II групі – $(14,09 \pm 1,83)$; в III групі – $(22,23 \pm 1,26)$ балів, ($p < 0,05$). Через 6 місяців терапії спостерігалось статистично достовірне зниження ММІ до $(12,09 \pm 0,67)$ балів ($p < 0,05$) в III групі жінок, в I групі – $(10,47 \pm 0,34)$ балів та II групі – $(11,82 \pm 0,03)$ балів.

За даними лабораторного обстеження через 6 місяців лікування виявлено підвищення рівня естрадіолу через 6 місяців лікування у 11,6 % жінок. Відмічався позитивний лікувальний вплив екстракту кореневища циміцифуги на показники якості життя у жінок згідно шкали здоров'я SF-36. Після проведеного лікування у I групі середні показники фізичного компонента здоров'я (PCS) становили $(72,12 \pm$

0,23) балів ($p < 0,01$), психічного компонента здоров'я (MCS) – $(84,06 \pm 0,13)$ балів ($p < 0,001$), у II групі показники PCS – $(69,64 \pm 2,16)$ ($p < 0,05$) і MCS – $(81,32 \pm 1,16)$ ($p < 0,05$) балів, у III групі PCS – $(53,65 \pm 2,37)$ ($p < 0,05$) і MCS – $(72,34 \pm 2,06)$ ($p < 0,001$) балів відповідно.

Таким чином, застосування негормональної фітоестрогенної терапії у жінок з ГТ виявило позитивну клінічну ефективність, достовірне зменшення показників ММІ Купермана та покращило якість життя у жінок з легким та середнім ступенем тяжкості КС на протязі 6 місяців лікування. Наші дані співпадають з літературними джерелами про роль фітопрепаратів в лікуванні клімактеричних порушень, що підвищують стресостійкість та адаптацію в організмі жінки [237].

Проведена комплексна диференційована терапія впродовж 6 місяців у жінок перименопаузального віку з ГТ у поєднанні з КС була патогенетично обґрунтованою, сприяла покращенню клінічного перебігу захворювання, поліпшенню загального фізичного та психоемоційного стану, зменшенню антропометричних показників, корекції показників гормонального, вуглеводно-ліпідного обміну та рівня вітаміну D, що дозволило поліпшити якість життя жінок.

З кожним роком збільшується чисельність жінок, що вступають у період клімактерію, який часто ускладнюється розвитком КС. Частота даної патології, за даними різних авторів, варіює від 40 до 75 % [70, 73, 79]. Проблема КС є надзвичайно актуальною для пацієнток з ГТ. Відомі моделі прогнозування виникнення КС у жінок із супутніми ендометріозом [83], гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи [242], які не можуть бути використані для обстеження широкого кола пацієнток. Розроблений нами алгоритм обстеження і математична модель прогнозування виникнення КС на фоні дисфункції ЩЗ є високоінформативними і дають можливість завчасно визначити контингент жінок з високою ймовірністю виникнення КС.

Для встановлення основних предикторів, які впливають на формування КС було проведено множинний регресійний аналіз. За результатами якого визначено коефіцієнти регресії значень факторів ризику, що мали вірогідний вплив на розвиток КС і які ввійшли до складу рівняння множинної лінійної регресії для

визначення коефіцієнта ризику виникнення клімактеричного синдрому (КРКС) у жінок перименопаузального віку з ГТ:

$$\text{КРКС} = 0,197 + (X_1 * 0,028) + (X_2 * 0,039) + (X_3 * 0,051) + (X_4 * 0,051) + (X_5 * 0,044) + (X_6 * 0,03) + (X_7 * 0,179)$$

Усім обстеженим жінкам проводилось опитування за спеціально розробленою анкетой для прогнозування ризику виникнення КС. Найвагомими предикторами ризику виникнення КС було визначено: паління (X_1); вживання алкоголю (X_2); несприятливі екологічні умови проживання (X_3); знижена фізична активність жінок (X_4); наявність стресу в анамнезі (X_5); тривожності (X_6); наявність тиреоїдних захворювань в анамнезі, зокрема ГТ (X_7). Використання розробленої моделі дозволяє кількісно оцінити ризик виникнення КС та відповідно до значення коефіцієнта віднести пацієнтку до групи низького, середнього чи високого ризику.

Для визначення прогностичної цінності даної моделі застосовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC. Запропонована модель характеризується високою прогностичною здатністю для прогнозування виникнення клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку в поєднанні з дисфункцією ЩЗ. Площа під ROC-кривою становила $AUC = 0,98$, при чутливості 95,4 %, специфічності 89,7 % та точності моделі 93,8 %. Відповідність прогнозованих результатів ризику виникнення КС з теоретично очікуваними зафіксовано у 96,9 % випадків. Це підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі. Запропонований метод прогнозування виникнення клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку дозволяє передбачати ризик виникнення КС, своєчасно провести діагностику та профілактично-лікувальну тактику серед даної когорти пацієнток, що дозволить знизити ризик розвитку КС та його ускладнень.

Через зниження рівня естрогену та інших гормональних змін, жінки у перименопаузі та постменопаузі особливо схильні до підвищеного ризику виникнення метаболічних порушень [116]. МС клінічно не проявляється доти, поки не порушуються вуглеводний та ліпідний метаболізми, які ініціюють патологічне коло симптомів і призводять до появи кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету, неалкогольного стеатогепатозу, порушення репродуктивної функції

та низки інших захворювань [111, 118]. Актуальним та важливим завданням є вчасна інтерпретація наявних факторів ризику виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з супутнім ГТ з метою їх корекції для попередження або сповільнення розвитку метаболічних ускладнень.

Розроблена нами модель, спрямована на виявлення ризиків виникнення метаболічних порушень на етапі ранньої діагностики МС у жінок з ГТ. Використання ROC-аналізу дозволило визначити потенційні предиктори виникнення та прогресування метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з ГТ. Найбільш вагомими факторами ризику за результатами наших досліджень мали: ОТ (AUC: 0,839) та рівні ТГ (AUC: 0,846), ТТГ (AUC: 0,922), 25 (ОН)D (AUC: 0,964) в сироватці крові. Для факторів включених у модель прогнозування ризику виникнення метаболічних порушень були розраховані коефіцієнти: ОТ – (0,007), ТТГ – (0,019), вітамін D – (-0,005), ТГ – (0,114) та значення константи – (-0,168). Розроблена модель мала вигляд багатовимірного виразу:

$$\text{КРМП} = (0,007 * \text{ОТ}) + (0,019 * \text{ТТГ}) - (0,005 * \text{вітамін D}) + (0,114 * \text{ТГ}) - 0,168.$$

За розробленою математичною моделлю визначали прогнозований коефіцієнт виникнення метаболічних порушень у жінок з ГТ. Високу прогностичну точність даної моделі підтверджувало відповідність прогнозованих результатів з теоретично очікуваним у 97,6 % випадків, рівень статистичної значущості $p < 0,05$.

На сьогодні відома ціла низка способів моделювання та прогнозування ризиків виникнення МС, що включають компоненти МС відповідно до критеріїв ВООЗ, IDF [243- 245]. Результати наших досліджень співпадають з даними інших авторів, щодо вагомого внеску рівня ТГ у прогнозуванні МС [141]. Останні дослідження показали значний взаємозв'язок між порушеннями ЦЗ та МС [199, 210]. Зв'язок дефіциту вітаміну D з МС був продемонстрований в багатьох епідеміологічних дослідженнях, але питання причинно-наслідкових зв'язків цих патологій залишається дискусійним, як і питання оптимальної корекції дефіциту вітаміну D для профілактики та лікування МС [112, 117, 205].

Представлені критерії дозволяють завчасно визначити контингент жінок з високою ймовірністю виникнення метаболічних порушень, що дасть можливість заздалегідь провести ранню діагностику, обрати подальшу профілактичну та лікувальну тактику ведення жінок перименопаузального віку хворих на ГТ та знизити ризик метаболічних ускладнень і залежних захворювань у них.

На підставі результатів комплексного обстеження, алгоритму діагностики, диференційованого підходу до лікування пацієнток з ГТ можемо зробити висновки про обґрунтованість та ефективність розроблених математичних моделей прогнозування виникнення клімактеричних та метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпофункцією ЩЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в удосконаленні ранньої діагностики та прогнозуванні клімактеричних і метаболічних порушень, встановленні взаємозв'язки вуглеводно-ліпідного обмінів, недостатності вітаміну D, естрогенного дефіциту у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом із розробкою нової концепції комплексної лікувально-профілактичної терапії гіповітамінозу D, естрогенного дефіциту та зниження ризику метаболічних порушень.

1. Отримані епідеміологічні дані загальної оцінки йодного забезпечення населення Тернопільського регіону свідчать про помірний ступінь ЙД: частота неонатальної гіпертиреотропіємії становила $(3,52 \pm 0,3) \%$ з середнім показником концентрації ТТГ $(11,8 \pm 2,01)$ мМО/л; за результатами ультрасонографічного обстеження дітей віком 12–14 років виявлено у 38 % збільшення об'єму ЩЗ та у 36 % обстежених вагітних жінок у першому триместрі; недостатнє йодне забезпечення спостерігалось у 20 % дітей за медіаною йодурії $(99,69 \pm 35,42)$ мкг/л та у 43,3 % вагітних відповідно $(81,96 \pm 42,53)$ мкг/л, що вимагає термінових профілактичних заходів, спрямованих на подолання ЙД у групах підвищеного ризику.

2. Доведені кореляційні зв'язки ТТГ з естрадіолом ($r=-0,6314$, $p=0,002$), пролактином ($r=0,5318$, $p=0,004$), ФСГ ($r=0,4328$, $p=0,001$), ЛГ ($r=0,3644$, $p=0,006$), які підтверджують взаємозв'язок функціонального стану ЩЗ з естрогенним дефіцитом, що є пусковим моментом для клімактеричних та метаболічних порушень у жінок в періоді менопаузи з ГТ.

У жінок перименопаузального віку з ГТ виявлені порушення вуглеводного та ліпідного обмінів: глікемія натще ($p<0,05$) у 11,6 % пацієнток, порушена толерантність до глюкози ($p<0,05$) у 15,1 %, інсулінорезистентність у 32,2 % жінок ($p<0,05$), дисліпідемія у 60,9 % жінок з достовірним підвищенням рівня атерогенних ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) і зниженням рівня ХС ЛПВЩ ($p<0,05$) та збільшення показника КА у всіх групах жінок ($p<0,001$). Виявлено достовірні

прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнями ТТГ з ЗХС ($r=0,4537$, $p=0,0000$), НОМА-IR ($r=0,4438$, $p=0,0013$), ХС ЛПНЩ ($r=0,4159$, $p=0,0001$), КА ($r=0,3653$, $p=0,0016$) та зворотні кореляції з ХС ЛПВЩ ($r=-0,3467$, $p=0,0431$), ($p<0,05$).

3. У жінок перименопаузального віку з ГТ встановлено низький рівень забезпечення вітаміном D: дефіцит вітаміну D складав 78,8 %, недостатній рівень 17,1 %, достатній рівень 25(OH)D 4,1 % ($p<0,05$). Виявлено достовірні взаємозв'язки вітаміну D з антропометричними показниками: ІМТ ($r=-0,708$, $p=0,001$), ОТ ($r=-0,482$, $p=0,000$), ОС ($r=-0,367$, $p=0,001$), коефіцієнтами відношень ОТ/ОС ($r=-0,568$, $p=0,000$) та ОТ/зріст ($r=-0,432$, $p=0,001$). Встановлено взаємозв'язок 25(OH)D з складовими МС: ЗХС ($r=-0,7242$, $p=0,0023$), КА ($r=-0,6557$, $p=0,0001$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,5829$, $p=0,0003$), індексом резистентності НОМА ($r=-0,5731$, $p=0,0003$), ТГ ($r=-0,4632$, $p=0,0002$), ХС ЛПВЩ ($r=0,3654$, $p=0,0001$), інсуліном ($r=-0,2472$, $p=0,0497$), що визначають ступінь метаболічних порушень у жінок. Кореляційний аналіз 25(OH)D з рівнем естрадіолу ($r=0,5817$, $p=0,000$) та АМГ ($r=0,3306$, $p=0,004$) засвідчує взаємозв'язок між ними у жінок в перименопаузальному періоді.

4. Розроблені диференційовані схеми лікування жінок з ГТ. Замісна терапія проводилася левотироксином із досягненням цільового рівня ТТГ в межах низьконормального референтного інтервалу в усіх групах жінок. Використання високих доз холекальциферолу (4000–6000 МО/добу) на протязі 6 місяців лікування недостатності та дефіциту вітаміну D у жінок в перименопаузальному періоді з ГТ призвело до стабілізації рівня 25(OH)D в сироватці крові. Усім жінкам рекомендовано перейти на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу.

При виявлених порушеннях вуглеводного обміну застосовували метформін, що позитивно впливало на показники ІР (індекс НОМА-IR зменшився у 17,8 % жінок), у 89,4 % пацієнток досягнуто нормоглікемію. Лікування розувастатином зменшило прояви дисліпідемії: ТГ знизився на 27,6 %, ХС ЛПНЩ на 30,4 %, КА на 37,9 %, ХС ЛПВЩ підвищився на 20,8 %.

Лікування КС проводилось екстрактом кореневища циміцифуги, відзначалося статистично достовірне зниженням показника ММІ Купермана в I групі на 11,8 %, II групі на 17,3 %, III групі на 37,1 % ($p < 0,05$). Після проведеного комплексного лікування виявлено покращення якості життя жінок по всіх шкалах опитувальника SF-36. Достовірно підвищились показники фізичного компонента здоров'я в I групі на 7,8 %, II групі на 6,9 %, III групі на 4,3 % ($p < 0,05$), покращилась життєздатність пацієнток та їх психічне здоров'я за показниками психічного компонента здоров'я в I групі на 11,4 %, II групі на 12,5 %, III групі на 10,7 % ($p < 0,05$).

5. Запропоновані моделі прогнозування виникнення клімактеричних та метаболічних порушень високоінформативні та доступні для використання в клінічній практиці. Дозволяють завчасно визначити групи ризику жінок з розвитком клімактеричних та метаболічних порушень, що дає можливість заздалегідь провести ранню діагностику з призначенням відповідного лабораторного обстеження, обрати подальшу профілактичну чи/та лікувальну тактику ведення жінок перименопаузального віку хворих на ГТ та знизити ризик виникнення клімактеричних та метаболічних порушень і покращити якість життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення факторів ризику виникнення клімактеричних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ необхідно враховувати оцінку екологічних умов проживання, наявність стресових ситуацій та тривожності в анамнезі, фізичну активність, тривалість шкідливих звичок, як ранні маркери ускладненого перебігу КС поєданого з ГТ. Створена модель прогнозування виникнення ранніх перименопаузальних порушень дає можливість формувати групи ризику жінок з КС та проводити індивідуальні профілактичні заходи з урахуванням механізмів їх виникнення.

2. Для діагностики метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку хворих на ГТ необхідно використовувати чинники, які включають оцінку антропометричних вимірювань, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, рівні гормональних показників, вітамін D статусу. Для прогнозування виникнення метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку доцільно використовувати прогностичну модель, яка включає визначення незалежних предикторів, що включені в рівняння: $P=(0,007*OT)+(0,019*ТТГ)-(0,005*вітамін D)+(0,114*ТГ)-0,168$. Отримані значення дозволять стратифікувати хворих до групи низького або підвищеного ризику виникнення метаболічних порушень.

3. Жінкам з ГТ перименопаузального віку рекомендовано замісна терапія левотироксином з досягненням цільового інтервалу ТТГ в межах низьконормального інтервалу. Для корекції вітамін D статус жінкам рекомендовано використання високих доз холекальциферолу (4000–6000 МО/добу) для лікування недостатності та дефіциту вітаміну D до стабілізації рівня 25(OH)D та переходом на прийом профілактичної дози 2000 МО/добу.

4. Пацієнткам з порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну рекомендовано додаткове застосування в комплексній терапії метформін та розувастатин. Жінкам з ГТ та КС доцільно призначати комплексну терапію з тривалим додаванням фітоестрогенів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007–2017 рр. / В. І. Ткаченко, Я. А. Максимець, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Том 14, № 3. С. 272–277.
2. Asa S. L., Mete O. Endocrine pathology: past, present and future. *Pathology*. 2018. Vol. 50, № 1. P. 111–118.
3. Thyroid autoimmune disorders and cancer / S. M. Ferrari, P. Fallahi, G. Elia et al. *Seminars in cancer biology*. 2020. Vol. 64. P. 135–146.
4. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N. Taylor, D. Albrecht, A. Scholz et al e. *Nature reviews. Endocrinology*. 2018. Vol. 14, № 5. P. 301–316.
5. Кравченко В. І. Йодний дефіцит як причина високої розповсюдженості тиреоїдної патології серед населення регіонів, що постраждали після аварії на ЧАЕС. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2016. Т/ 22, № 2. С. 222–229.
6. Кравченко В. І. Чорнобильська аварія та йодна недостатність як фактори ризику тиреоїдної патології у населення постраждалих регіонів України. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. Т/ 74, № 2. С. 13–20.
7. Репродуктивне здоров'я і дисфункція щитоподібної залози / С. О. Шурпак, В. І. Пирогова, М. Й. Малачинська, В. В. Герасименко. *Здоров'я жінчини*. 2018. № 5. С. 15–19.
8. Stoutjesdijk E., Schaafsma A., Dijck-Brouwer D. A. J. Iodine status during pregnancy and lactation: a pilot study in the Netherlands. *Neth/ J/ Med*. 2018. Vol. 76? № 5. P. 210-217.
9. Knowledge, attitude and behaviour of university students regarding salt and iodine: a multicentre cross-sectional study in six countries in Europe and Asia / G. Marakis, A. Katsioulis, L. Kontopoulou et al. *Archives of Public Health*. 2021. Vol. 79, № 1. P. 1–14.

10. Trofimiuk-Mudlner M., Hubalewska-Dydejczyk A. Iodine Deficiency and Iodine Prophylaxis in Pregnancy. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*. 2017. Vol. 10, № 2. P. 85–95.
11. Rodriguez-Diaz E., Pearce E. N. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 34, № 4. P. 101430.
12. Chittimoju S. B., Pearce E. N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019. Vol. 62, № 2. P. 330–338.
13. Household coverage with adequately iodized salt varies greatly between countries and by residence type and socioeconomic status within countries: Results from 10 national coverage surveys / J. M. Knowles, G. S. Garrett, J. Gorstein et al. *Journal of Nutrition*. 2017. Vol. 147, № 5. P. 1004S-1014S.
14. Krela-Kaźmierczak I., Czarnywojtek A., Skoracka K. Is there an ideal diet to protect against iodine deficiency? *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 2. P. 1–15.
15. Mamenko M. Y. Prevention of iodine deficiency disorders: what should know and can do a pediatrician and general practitioner? (Clinical practice guideline). *Modern Pediatrics*. 2017. Vol. 82, № 2. P. 8–16.
16. Скрипник Н.В. Подолання йододефіциту – ключ до розвитку країни. *Гінекологія, акушерство, репродуктологія*. 2016. № 1. URL: <http://health-ua.com/article/5525-podolannya-jododeftcitu--klyuch-do-rozvitku-krani>
17. Vanderpump M. P. Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva medica*. 2017. Vol. 108, № 2. P. 116–123.
18. Esche J., Thamm M., Remer T. Contribution of iodized salt to total iodine and total salt intake in Germany. *European Journal of Nutrition*. 2020. Vol. 59, № 7. P. 3163–3169.
19. Власенко М. В., Паламарчук А. В. Стан йодного забезпечення населення вінницької області. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016. Т. 74, № 2. С. 21–26.
20. Тронько М. Д., Кравченко В. І. Профілактика йодозалежних захворювань в Україні (огляд літератури). *Environment & Health*. 2019. № 2. С. 65–69.

21. Ukrainian-American thyroid project: review of scientific publication on epidemiology, dosimetry and iodine protection / M. D. Tronko, I. P. Pasteur, G. A. Zamotayeva, S. V. Masyk. *Endocrinology*. 2018. Vol. 23, № 2. P. 154–166.
22. Пасечко Н. В., Петрик Х. В. Профілактика йододефіцитних захворювань в Тернопільському регіоні. *Медсестринство*. 2013. № 4. С. 11-13.
23. Тронько М. Д., Кравченко В. І. Значення йоду для організму, найбільш вагомий його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні. *Ендокринологія*. 2021. Т. 26, № 1. С. 59–74.
24. Kravchenko V. I., Medvedev B. K. The biological role of iodine and iodine deficiency as pathogenetic factor of thyroid pathology in pregnant women and its prevention. *International Journal of Endocrinology*. 2018. Vol. 14, № 2. P. 111–118.
25. Climacteric symptoms are related to thyroid status in euthyroid menopausal women / R. Slopian, M. Owecki, A. Slopian et al. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020. Vol. 43, № 1. P. 75–80.
26. Moskaliuk V. D., Kolotylo T. ., Sorokhan V. Clinical, laboratory and radiological characteristics of HIV infection associated with tuberculosis and treatment of such patients. *Bukovinian Medical Herald*. 2019. Vol. 23, № 1 (89). P. 125–134.
27. Hsieh Y. T., Ho J. Y. P. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency-a nationwide Health Insurance Research Database study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2021. Vol. 36, № 6. P. 1621–1629.
28. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study / A. D. Kjaergaard, E. Marouli, A. Papadopoulou et al. *European journal of epidemiology*. 2021. Vol. 36, № 3. P. 335–344.
29. Подольський В. В., Козар В. Я., Подольський В. В. Репродуктивне здоров'я та захворювання щитоподібної залози в жінок фертильного віку. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. 2019. Т. 5, № 3. С. 61-65.
30. Mamenko M. Y., Shvets O. V. Causes and consequences of iodine deficiency in a diet of women and children. *Sovremennaya pediatriya*. 2018. № 8 (88). P. 12–20.
31. Zimmermann M. B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2015. Vol. 3, № 4. P. 286–295.

32. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *Journal of endocrinological investigation*. 2016. Vol. 39, № 4. P. 357–373.
33. Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та автоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень) / Ю. М. Таращенко, А. Ю. Коваленко, В. І. Кравченко та ін. *Ендокринологія*. 2020. Т. 25, № 4. P. 297–304.
34. WHO. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. *Clinical Nutrition*. 2014. Vol. 28, № 2. P. 1–108.
35. Takedani K., Notsu M., Yamauchi M. Graves' disease and vertebral fracture: Possible pathogenic link in postmenopausal women. *Clinical endocrinology*. 2020. Vol. 93, № 2. P. 204–211.
36. Ghianda S. Del, Tonacchera M., Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014. Vol. 17, № 3. P. 225–234.
37. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. № 17. P. 1297658.
38. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism / P. Bel Lassen, A. Kyrilli, M. Lytrivi, B. Corvilian. *Annales d'Endocrinologie*. 2019. Vol. 80, № 4. P. 240–249.
39. Biondi B., Cappola A. R., Cooper D. S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019. Vol. 322, № 2. P. 153–160.
40. Паньків В. І. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. Т. 1, № 27. С. 52–57.
41. Redford C., Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reproductive Health*. 2017. Vol. 23, № 2. P. 55–62.
42. Паньків В. І., Юзвенко Т. Ю. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016. Т. 3, № 55. С. 54-59.
43. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and

- Where We're Going. *Advances in Therapy*. 2019. Vol. 36. P. 47–58.
44. Diagnosis and Management of Hypothyroidism: Addressing the Knowledge–Action Gaps / S. Kalra, A. K. Das, S. Bajaj et al. *Advances in Therapy*. 2018. Vol. 35, № 10. P. 1519–1534.
 45. Goyal G., Goyal L., Singla H. Subclinical Hypothyroidism and Associated Cardiovascular Risk Factor in Perimenopausal Females. *Journal of mid-life health*. 2020. Vol. 11, № 1. P. 6–11.
 46. Ferrari S. M., Fallahi P., Antonelli A. Environmental issues in thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*. 2017. Vol. 8. P. 1–8.
 47. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy / F. Ragusa, P. Fallahi, G. Elia et al. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 33, № 6. P. 101367.
 48. Rayman M. P. Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019. Vol. 78, № 1. P. 34–44.
 49. Allelein S., Feldkamp J., Schott M. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Der Internist*. Vol. 58, № 1. P. 47–58.
 50. Duntas L. H. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. *Thyroid*. 2018. Vol. 25, № 5. P. 347–352.
 51. Hu S., Rayman M.P. Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017. Vol. 27, № 5. P. 597–610.
 52. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis / Q. Guo, Y. Wu, Y. Hou et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 17-22.
 53. Szeliga A., Calik-Ksepka A., Maciejewska-Jeske M. Autoimmune diseases in patients with premature ovarian insufficiency—our current state of knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 5. P. 1–11.

54. Hypothyroidism is associated with higher testosterone levels in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis / K. Bajuk Studen, A. Biček, A. Oblak et al. *Endokrynologia Polska*. 2020. Vol. 71, № 1. P. 73–75.
55. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: Physiology and diseases. *Przegląd Menopauzalny*. 2017. Vol. 16, № 2. P. 33–37.
56. Grossmann B., Saur S., Rall K. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*. 2020. Vol. 25, № 1. P. 72–75.
57. Evaluation of the Activities of Thyroid Hormones Among Pre- and Post-menopausal Euthyroid Women: A Cross-sectional Study from a Tertiary Care Teaching Hospital in India / B. R. Kolanu, S. Vadakedath, V. Boddula, V. Kandi. *Cureus*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 25-28.
58. Shrestha M., Shrestha R. Status of Thyroid Disorder among the Thyroid Function Test Samples Received in a Laboratory among Postmenopausal Women: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2021. Vol. 59. № 234. P. 170–175.
59. Susan R Davis. The Kupperman Index undressed. *Maturitas*. 2019. Vol. 126. P. 90-91
60. Grshybowskyj J. L, Smiiianov V. A., Myronyuk I. M. Ten indicators which characterize medical-demographic processes in adjacent regions of Ukraine and Poland. *Wiad Lek*. 2019. Vol.72, № 1. P.868-876.
61. Шликова В. О., Леванда О. М. Доходи , умови харчування й тривалість життя населення : порівняльний аналіз України та країн ЄС. *Демографія та соціальна економіка*. 2018. Т. 1, № 32. С. 140–152.
62. Лапшин І. М. Середня очікувана тривалість життя як показник розвитку демографічної ситуації в Україні. *Демографія, економіка праці, соціальна економіка і політика*. 2018. № 3. С. 158–162.
63. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / S. R. El Khoudary, G. Greendale, S. L. Crawford et al. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2019. Vol. 26,

- № 10. P. 1213–1227.
64. Gracia C. R., Freeman E. W. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2018. Vol. 45, № 4. P. 585–597.
65. El Khoudary S. R. Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world. *Maturitas*. 2020. Vol. 141. P. 33–38.
66. Kang S., Jo H., Kim M. R. Safety Assessment of Endocrine Disruption by Menopausal Health Functional Ingredients. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 9, № 10. P. 39–42.
67. Татарчук Т. Ф., Пирогова В. І., Сфіменко О. О. Індивідуалізація підходів до ведення пацієнток у період менопаузального переходу. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 3. С. 8–10.
68. Santoro N., Epperson C. N., Mathews S. B. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2015. Vol. 44, № 3. P. 497–515.
69. Minkin M. J. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2019. Vol. 46, № 3. P. 501–514.
70. Sourouni M., Zangger M., Honermann L. Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2021. Vol. 304, № 4. P. 855–862.
71. Thomas H. N., Neal-Perry G. S., Hess R. Female Sexual Function at Midlife and Beyond. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2018. Vol. 45, № 4. P. 709–722.
72. Kaunitz A. M., Manson J. E. Management of Menopausal Symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 126, № 4. P. 859–876.
73. Prevalence of climacteric symptoms comparing perimenopausal and postmenopausal Chinese women / X. Ruan, Y. Cui, J. Du, F. Jin, A. O. Mueck. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2017. Vol. 38, № 3. P. 161–169.
74. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City / M. R. Soules, S. Sherman, E. Parrott, R. Rebar, N. Santoro, W. Utian, N. Woods. *Menopause (New*

- York, N.Y.*). 2001. Vol. 8, № 6. P. 402–407.
75. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system / G. E. Hale, X. Zhao, C. L. Hughes et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007. Vol. 92, № 8. P. 3060–3067.
 76. Ambikairajah A., Walsh E., Cherbuin N. A review of menopause nomenclature. *Reproductive health*. 2022. Vol. 19, № 1. P. 29.
 77. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause (New York, N.y.)*. 2012. Vol. 19, № 4. P. 387.
 78. Weber M. T., Rubin L. H., Schroeder R. Cognitive profiles in perimenopause: hormonal and menopausal symptom correlates. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2021. Vol. 24, № 4. P. 401–407.
 79. Review of menopausal palpitations measures / Y. Sheng, J. S. Carpenter, C. D. Elomba et al. *Women's Midlife Health*. 2021. Vol. 7, № 1. P. 1–12.
 80. Jalil E. M., Domingues R. M., Derrico M. Evaluating the menopausal transition with the STRAW + 10 in a Brazilian cohort of women with HIV, 2015-2016. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2021. Vol. 24, № 3. P. 305–312.
 81. Тобі де Вільєрс, Татарчук Т. Ф. Національний консенсус щодо ведення пацієнок у клімактерії. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 1. С. 8–25.
 82. Follicle stimulating hormone and estradiol trajectories from menopausal transition to late postmenopause in indigenous Chinese women / Y. Wang, R. Tang, M. Luo et al. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2021. Vol. 24, № 1. P. 80–88.
 83. Захаренко Н. Ф., Татарчук Т. Ф., Коваленко Н. В. Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. *Health of woman*. 2018. Т. 4, № 130. С. 78–82.
 84. Bacon J. L. The Menopausal Transition. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2017. Vol. 44, № 2. P. 285–296.

85. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations /S. Palacios, J. C. Stevenson, K. Schaudig et al. *Women's health (London, England)*. 2019. Vol. 15. P. 85–90.
86. Paciuc J. Hormone Therapy in Menopause. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020. Vol. 1242. P. 89–120.
87. Malheiros E. S. A., Chein M. B., Silva D. S. M. Síndrome climatérica em uma cidade do Nordeste brasileiro: Um inquérito domiciliar. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2014. Vol. 36, № 4. P. 163–169.
88. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nature reviews. Endocrinology*. 2018. Vol. 14, № 4. P. 199–215.
89. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments / P. Proserpio, S. Marra, C. Campana et al. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2020. Vol. 23, № 6. P. 539–549.
90. Chen M. N., Lin C. C., Liu C. F. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2015. Vol. 18, № 2 . P. 260–269.
91. Pavlovska M. O. Risk factors of concomitant pathology development in patients with climacteric syndrome with secondary to hypothyroidism. *Bukovinian Medical Herald*. 2018. Vol. 22, № 1 (85). P. 95–102.
92. Delitala A. P., Scuteri A., Doria C. Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 65–68.
93. Bizzaro G., Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunologic Research*. 2015. Vol. 61, №1–2. P. 46–52.
94. Henríquez M. S., Jesús Gómez de Tejada Romero M. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 6. P. 77–80.
95. Haroon M., Fitzgerald O. Vitamin D and its emerging role in immunopathology. *Clinical rheumatology*. 2012. Vol. 31, № 2. P. 199–202.
96. Polzonetti V., Pucciarelli S., Vincenzetti S. Dietary Intake of Vitamin D from Dairy

- Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 6. P. 1–15.
97. Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes / M. Infante, C. Ricordi, J. Sanchez et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, № 9. P. 2185.
98. Harrison S. R., Li D., Jeffery L. E. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified tissue international*. 2020. Vol. 106, № 1. P. 58–75.
99. Islam M. A., Khandker S. S., Alam S. S. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2019. Vol. 18, № 11. P. 95–102.
100. Jagannath V. A., Filippini G., Pietrantonj C. Di. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. Vol. 9, № 9. P. 15–21.
101. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, № 9. P. 5–10.
102. Vitamin D and Autoimmune Thyroid Diseases – a Review / M. Z. Miteva, B. I. Nonchev, M. M. Orbetzova, S. D. Stoencheva. *Folia medica*. 2020. Vol. 62, № 2. P. 223–229.
103. Zhao R., Zhang W., Ma C.. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 352.
104. Cvek M., Kaličanin D., Barić A. Vitamin D and Hashimoto's Thyroiditis: Observations from CROHT Biobank. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, №8. P. 23–27.
105. Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & molecular immunology*. 2011. Vol. 8, № 3. P. 243–247.
106. Choi Y.M., Kim W.G. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014. Vol. 24, № 4. P. 655–661.
107. Wang X., Zynat J., Guo Y. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid-Globulin Antibody in Female Individuals. *International journal of endocrinology*. 2015. Vol. 3, № 12. P. 25–32.
108. Tamer G., Arik S., Tamer I. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's

- thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011. Vol. 21, № 8. P. 891–896.
109. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2013. Vol. 19, № 3. P. 479–484.
110. Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G.P. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European journal of endocrinology*. 2012. Vol. 167, № 1. P. 43–48.
111. Mumusoglu S., Yildiz B.O. Metabolic Syndrome During Menopause. *Current vascular pharmacology*. 2019. Vol. 17, № 6. P. 595–603.
112. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis / D. Pu, R. Tan, Q. Yu, J. Wu. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017. Vol. 20, № 6. P. 583–591.
113. Faubion S. S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clinic proceedings*. 2017. Vol. 92, № 12. P. 1842–1849.
114. Scavello I., Maseroli E., Stasi V. Di. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019. Vol. 55, № 9. P. 35–44.
115. Geraci A., Calvani R., Ferri E. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. *Frontiers in endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 18–22.
116. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? / M. T. López-Baena, G. R. Pérez-Roncero, F. R. Pérez-López et al. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2020. Vol. 23, № 2. P. 123–129.
117. Pérez-López F.R., Chedraui P., Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2020. Vol. 11, № 3. P. 17–22.
118. Agarwal K., Sharma M. Association of Hypovitaminosis D with Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2020. Vol. 70, № 3. P. 184–188.

119. Kamronrithisorn T., Manonai J., Vallibhakara S.A.O. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 9. P. 1–11.
120. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. Liu, X. Kuang, K. Li et al. *Food & function*. 2020. Vol. 11, № 12. P. 10817–10827.
121. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause--a narrative review. *Maturitas*. 2014. Vol. 79, № 1. P. 3–7.
122. Zhou P., Hu J., Xi P. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region. *PloS one*. 2017. Vol. 12, № 7. P.102-113.
123. Agostini D., Zeppa S. D., Lucertini F. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, № 8. P. 95–103.
124. Lee K., Kim J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition research and practice*. 2021. Vol. 15, № 3. P. 329–345.
125. Nikooyeh B., Neyestani, T. R. Contribution of vitamin D status as a determinant of cardiometabolic risk factors: a structural equation model, National Food and Nutrition Surveillance. *BMC public health*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 14–22.
126. Latic N., Erben R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21, № 18. P. 1–15.
127. Serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, E. Moslemi et al. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2021. Vol, 22. № 7. P. 201–215.
128. Ferreira P.P., Cangussu L., Bueloni-Dias F.N. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric: the*

- journal of the International Menopause Society*. 2020. Vol. 23, № 1. P. 24–31.
129. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018. Vol. 107. P. 97–102.
130. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome / L. Melguizo-Rodríguez, V. J. Costela-Ruiz, E. García-Recio et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 3. P. 1–17.
131. Vasudevan B., Karunakaran U., Antony A. Vitamin D status and associated factors among peri menopausal women in two selected districts of Kerala. *Indian journal of public health*. 2021. Vol. 65, № 2. P. 166–171.
132. Vranić L., Mikolašević I., Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2019. Vol. 55, № 9. P. 45–51.
133. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist / S. Savastano, L. Barrea, M. C. Savanelli et al. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017. Vol. 18, № 2. P. 215–225.
134. Sergeev I. N. Vitamin D Status and Vitamin D-Dependent Apoptosis in Obesity. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 5. P. 67–75.
135. Hyppönen E., Boucher B.J. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutrition reviews*. 2018. Vol. 76, № 9. P. 678–692.
136. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2021. Vol. 28, № 9. P. 973–997.
137. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, F. Holick, W. B. Grant et al. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018. Vol. 175. P. 125–135.
138. Anagnostis P., Paschou S. A., Katsiki N. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Current vascular pharmacology*. 2019. Vol. 17, № 6. P. 564–572.
139. Chae C. U., Derby C. A. The menopausal transition and cardiovascular risk. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2011. Vol. 38, № 3. P. 477–488.

140. Chedraui P., Pérez-López F. R. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2019. Vol. 22, № 2. P. 127–132.
141. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018. Vol. 36, № 1. P. 14–20.
142. Moore J. X., Chaudhary N., Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Preventing chronic disease*. 2017. Vol. 14, № 3. P. 97–102.
143. Weihe P., Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Current obesity reports*. 2019. Vol. 8, № 4. P. 472–479.
144. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120, № 16. P. 1640–1645.
145. Min S. H., Docherty S. L., Im E. O. Identification of Symptom Clusters Among Midlife Menopausal Women with Metabolic Syndrome. *Western journal of nursing research*. 2021. № 1. P. 16–29.
146. Lemieux I., Després J.P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 11. P. 1–7.
147. Piché M. E., Tchernof A., Després J. P. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circulation research*. 2020. Vol. 126, № 11. P. 1477–1500.
148. Hashem A., Khalouf A., Acosta A. Management of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review. *Seminars in liver disease*. 2021. Vol. 41, № 4. P. 435–447.
149. Brunner K. T., Henneberg C. J., Wilechansky R. M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Current obesity reports*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 220–

- 228.
150. Abdelmalek M. F. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2021. Vol. 18, № 2. P. 85–86.
151. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism: clinical and experimental*. 2019. Vol. 92. P. 71–81.
152. Soh S. B., Aw T. C. Laboratory Testing in Thyroid Conditions – Pitfalls and Clinical Utility. *Annals of laboratory medicine*. 2019. Vol. 39, № 1. P. 3–14.
153. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity / W. T. Garvey, J. I. Mechanick, E. M. Brett et al. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016. Vol. 22, № 3. P. 1–203.
154. Наказ 22.05.2009. № 356. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія". URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#top>(дата звернення: 17.02.22).
155. Smith K.B., Smith M.S. Obesity Statistics. *Prim Care*. 2016. Vol. 43, № 1. P.121–35.
156. Obesity Classification | World Obesity Federation. URL: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification> (дата звернення: 19.02.22).
157. Barrios P., Martin-Biggers J., Quick V. Reliability and criterion validity of self-measured waist, hip, and neck circumferences. *BMC Medical Research Methodology*. 2016. Vol. 16, № 1. P. 1–12.
158. Self-Measured vs Professionally Measured Waist Circumference / B. G. Carranza Leon, M. D. Jensen, J. J. Hartman, T. B. Jensen. *Annals of Family Medicine*. 2016. Vol. 14, № 3. P. 262.
159. Consensus statements. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html> (дата звернення: 19.02.22).
160. Hou X., Chen S., Hu G. Stronger associations of waist circumference and waist-to-

- height ratio with diabetes than BMI in Chinese adults. *Diabetes research and clinical practice*. 2019. Vol. 147. P. 9–18.
161. Ryan D. H., Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *The Medical clinics of North America*. 2018. Vol. 102, № 1. P. 49–63.
162. Свіщенко Є. П. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з Профілактики Та Лікування Артеріальної Гіпертензії. *Артеріальна Гіпертензия*. 2009. № 1. С. 3.
163. Zimmet P., Alberti G. K. M. M., Kaufman F. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*. 2007. Vol. 8, № 5. P. 299–306.
164. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj, R. Luciano, B. Contoli et al. *Acta diabetologica*. 2016. Vol. 53, № 2. P. 251–260.
165. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease / P. S. Jellinger, Y. Handelsman, P. D. Rosenblit et al. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017. Vol. 23, № 2. P. 1–87.
166. Zhu L., Spence C., Yang W. J. The IDF Definition Is Better Suited for Screening Metabolic Syndrome and Estimating Risks of Diabetes in Asian American Adults: Evidence from NHANES 2011-2016. *Journal of clinical medicine*. 2020. Vol. 9, № 12. P. 1–13.
167. Comparative study of two immunoassays used for the determination of serum vitamin D / R. Lahoz, J. P. Sánchez, S. Górriz, P. Calmarza. *Practical laboratory medicine*. 2021. Vol. 26. P. 65–72.
168. Holick M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017. № 18. P.153-165.
169. Поворознюк В. В., Балацька Н. І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2012. Том 4, № 8. С. 48-64.

170. Geno K. A., Tolan N. V., Singh R. J. Improved Recognition of 25-Hydroxyvitamin D2 by 2 Automated Immunoassays. *The journal of applied laboratory medicine*. 2020. Vol. 5, № 6. P. 1287–1295.
171. Vitamin D supplementation guidelines / P. Pludowski, M. F. Holick, W. B. Grant et al. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018. Vol. 175. P. 125–135.
172. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari et al. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911–1930.
173. Kimball S. M., Holick M. F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *European journal of clinical nutrition*. 2020. Vol. 74, № 11. P. 1514–1518.
174. Schmid J., Kienreich K., Gaksch M. The importance of assays in vitamin D status classification: A comparison of four automated 25-hydroxyvitamin D immunoassays. *LaboratoriumsMedizin*. 2013. Vol. 37, № 5. P. 261–268.
175. Clarification of DRIs for calcium and vitamin D across age groups / A. C. Ross, J. E. Manson, S. A. Abrams et al. *Journal of the American Dietetic Association*. 2011. Vol. 111, № 10. P. 1467.
176. Galior K., Grebe S., Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, № 8.
177. Urinary iodine: comparison of a simple method for its determination in microplates with measurement by inductively-coupled plasma mass spectrometry / M. Haap, H. J. Roth, T. Huber et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–10.
178. Rodriguez-Diaz E., Pearce E. N. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*. 2020. Vol. 34, № 4. P. 23–30.
179. Alexander L. F., Patel N. J., Caserta M. P. Thyroid Ultrasound: Diffuse and Nodular Disease. *Radiologic clinics of North America*. 2020. Vol. 58, № 6. P. 1041–1057.

180. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist / I. Tritou, M. Vakaki, R. Sfakiotaki et al. *Pediatric Radiology*. 2020. Vol. 50, № 4. P. 563–574.
181. Наказ 27.04.2006. №254. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Дитяча ендокринологія". URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text> (дата звернення: 23.02.22).
182. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee / F. N. Tessler, W. D. Middleton, E. G. Grant et al. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2017. Vol. 14, № 5. P. 587–595.
183. Hoang J. K., Middleton W. D., Tessler F. N. Update on ACR TI-RADS: Successes, Challenges, and Future Directions, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR. American journal of roentgenology*. 2021. Vol. 216, № 3. P. 570–578.
184. Harrison W. D. Linking Management to Thyroid Risk Stratification: A Proposed Extension to ACR TI-RADS. *AJR. American journal of roentgenology*. 2021. Vol. 216, № 5. P. W17.
185. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/> (дата звернення: 23.02.22).
186. Lins L., Carvalho F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*. 2016. Vol. 4. P. 205031211667172.
187. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs et al. *Qual Life Res*. 2019. Vol. 28, № 10. P. 2641-2650.
188. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. №4 (78). С. 19-25.

189. Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine / N. V. Pasyechko, T.I. Krytskyi, O.O. Chukur, A.O. Bob. *International Journal of Endocrinology*. 2019. № 7 (5). P. 541-547.
190. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О. Оцінка рівня вітаміну D і йодного статусу в жінок пременопаузального віку з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 171-177.
191. Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільській області. *Матеріали XXIII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.41-42.
192. Чукур О. О., Чукур П. А. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільському регіоні. *Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф.*, 25-26 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.57.
193. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку в західному регіоні України. *Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, присвяченого 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»*, 19-22 листопада 2019 р. Харків, 2019. С. 333.
194. Чукур О. О. Епідеміологія йодного дефіциту та шляхи його подолання у Тернопільському регіоні. *Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, 21-22 січня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 55.
195. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Стан йодного забезпечення вагітних жінок у Тернопільській області. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : матеріали всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф.*, 27-28 лютого 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 73-74
196. Whitcomb B. W., Purdue-Smithe A. C., Szegda K. L. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *American journal of epidemiology*. 2018. Vol. 187, № 4. P. 696–704.

197. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies / D. Zhu, H. F. Chung, N. Pandeya et al. *PLoS medicine*. 2018. Vol. 15, № 11. P. e 1002704
198. Santoro N., Roeca C., Peters B. A. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021. Vol. 106, № 1. P. 1–15.
199. Ostrowska L., Gier D., Zyśk B. The Influence of Reducing Diets on Changes in Thyroid Parameters in Women Suffering from Obesity and Hashimoto's Disease. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. №3. P. 1–17.
200. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. H. Song, B. Wang, Q. M. Yao et al. *Frontiers in immunology*. 2019. Vol. 10. P. 2349.
201. Karampela I., Sakelliou A., Vallianou N. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Current obesity reports*. 2021. Vol. 10, № 2. P. 162–180.
202. Serum Lipid, Vitamin D Levels, and Obesity in Perimenopausal and Postmenopausal Women in Non-Manual Employment / J. Pinkas, I. Bojar, M. Gujski et al. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017. Vol. 23. P. 5018–5026.
203. Паньків І. Влияние обеспечения витамином D на аутоиммунное состояние щитовидной железы. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. Т. 16, № 8. С. 681–685.
204. Koehler V. F., Bojunga J. Autoimmune thyroid disease. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2021. Vol. 146, № 20. P. 1329–1336.
205. Mesinovic J., Teede H.J., Shorakae S. The Relationship between Vitamin D Metabolites and Androgens in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 5. P. 22456
206. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity / G. Monastra, S. De Grazia, L. De Luca et al. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2018. Vol. 22, № 8. P. 2502–251.

207. Mousa A., Abell S., Scragg R. Vitamin D in Reproductive Health and Pregnancy. *Seminars in reproductive medicine*. 2016. Vol. 34, № 2. P. e1–e13.
208. Dabrowski F.A., Grzechocinska B., Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health--a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients*. 2015. Vol. 7, № 6. P. 4139–4153.
209. Silva J. F., Ocarino N. M., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biology of reproduction*. 2018. Vol. 99, № 5. P. 907–921.
210. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease / Y. Lei, J. Yang, Y. Li et al. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019. Vol. 33, № 7. P. e22929
211. Rogowicz-Frontczak A., Majchrzak A., Zozuliska-Ziolkiewicz D. Insulin resistance in endocrine disorders – treatment options. *Endokrynologia Polska*. 2017. Vol. 68, № 3. P. 334–350.
212. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. Vol. 960. P. 1–17.
213. Saltiel A. R., Olefsky J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2017. Vol. 127, № 1. P. 1–4.
214. Moore K. J., Shah R. Introduction to the Obesity, Metabolic Syndrome, and CVD Compendium. *Circulation research*. 2020. Vol. 126, № 11. P. 1475–1476.
215. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey / Y. M. Choi, M. K. Kim, M. K Kwak et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 21738
216. Koppad G. Association between insulin resistance and hypothyroidism – a case-control study. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2020. Vol. 68, № 1. P. 46.
217. Sotak Š. Adipocytokines and thyreopathies. *Vnitřni lékařství*. 2020. Vol. 66, № 2. P. e13–e18.
218. Mumusoglu S., Yildiz B.O. Metabolic Syndrome During Menopause. *Current vascular pharmacology*. 2019. Vol. 17. №6. P. 595–603.
219. Plasma uric acid concentrations and risk of ischaemic stroke in women /

- M. C. Jiménez,, G. C. Curhan, H. K. Choi et al. *European journal of neurology*. 2016. Vol. 23, № 7. P. 1158–1164.
220. Kang S., Kwon D., Lee J. Association between Serum Uric Acid Levels and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2021. Vol. 9, № 12. P. 1681.
221. Чукур О. О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом автоімунного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 3 (85). С. 78-93.
222. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О. Оцінка рівня вітаміну D і йодного статусу в жінок пременопаузального віку з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 171-177.
223. Chukur O. O., Pasyechko N. V., Bob A. O. Clinical and hormonal characteristics of the health state of premenopausal women with hypothyroidism. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. № 55. P. 35-39.
224. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease / O. O. Chukur, N. V. Pasyechko, A. O. Bob, I. V. Smachylo, L. V. Radetska. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. Vol. LXXIV, № 7. P. 1612-1616.
225. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Статус вітаміну D у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф., 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 24.
226. Chukur O. O. Assessment of the health status of premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry* : materials of international scientific-practical conference, 17-18December 2020. Arad, 2020. P. 256.
227. Чукур О. О. Рівень вітаміну D у жінок в пременопаузі з гіпотиреозом у йододефіцитному регіоні України. *Двадцяті Данилевські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 березня 2021 р. Харків, 2021. С. 171.
228. Чукур О. О. Якість життя жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом.

- BIMCO 2021* : матеріали Буковинського міжнар. медико-фармацевтичного конгр. студентів і молодих учених, 6 квітня 2021 р. Чернівці, 2021. С. 65.
229. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Зміни показників ліпідного і вуглеводного обмінів у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 60.
230. Chukur O. O. Relationship between vitamin D status and metabolic parameters in premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Materials of European Congress of Endocrinology*, 22-26 May. 2021. P. AEP682.
231. Less Favorable Lipid Profile and Higher Prevalence of Thyroid Antibodies in Women of Reproductive Age with High-Normal TSH-Retrospective Study / M. Karbownik-Lewińska, J. Stępnia, A. Żurawska, A. Lewiński. *International journal of environmental research and public health*. 2020. Vol. 17, № 6. P. 2122
232. The impact of moderately high preconception TSH levels on ovarian reserve among euthyroid infertile women undergoing ART / N. Li, Y. Lu, P. Si et al. *Thyroid*. 2021. Vol. 0534. DOI: 10.1089/thy.2021.0534
233. Low Normal TSH Levels and Thyroid Autoimmunity are Associated with an Increased Risk of Osteoporosis in Euthyroid Postmenopausal Women / L. Yang, H. Wang, J. Guo et al. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2021. Vol. 21, № 5. P. 859–865.
234. Fröhlich E., Wahl R. Mechanisms in endocrinology: Impact of isolated TSH levels in and out of normal range on different tissues. *European journal of endocrinology*. 2016. Vol. 174, № 2. P. R29–R41.
235. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials / F. Abdi, F. A. Rahnemaei, N. Roozbeh, R. Pakzad. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2021. Vol. 261. P. 222–235.
236. Чукур О. О. Корекція D-гіповітамінозу в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 27.

237. Гур'янов В. Г. Посібник з біостатистики аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR. Вістка, 2018. 208 с.
238. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Васильченко Л. А. Прогнозування виникнення дисфункції яєчників у пацієток з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій. *Health of woman*. 2015. Т. 3, № 99. С. 115–118.
239. Residential surrounding greenspace and age at menopause: A 20-year European study (ECRHS) / K. Triebner, I. Markevych, S. Hustad et al. *Environment International*. 2019. № 13. P. 105088.
240. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study / A. Hyland, K. Piazza, K. M. Hovey et al. *Tobacco control*. 2016. Vol. 25, № 6. P. 706–714.
241. Converging Patterns of Alcohol Use and Related Outcomes Among Females and Males in the United States, 2002 to 2012 / A. White, I. J. Castle, C. M. Chen et al. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015. Vol. 39, № 9. P. 1712–1726.
242. Martel M. M., Eisenlohr-Moul T., Roberts, B. Interactive effects of ovarian steroid hormones on alcohol use and binge drinking across the menstrual cycle. *Journal of abnormal psychology*. 2017. Vol. 126, № 8. P. 1104–1113.
243. Бутіна Л. І. Прогнозування важкого ступеня перебігу порушень у менопаузі в жінок із гіперпроліферативними процесами репродуктивної системи за допомогою математичної моделі. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. Т. 6, № 38. С. 86–90.
244. Місюра К. В., Манська К. Г. Прогнозування гормонально-метаболічних порушень у молодих жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням: ефективність застосування штучних нейронних мереж. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. Том 15, № 8. С. 591–602.
245. Михайловська Н. С. Багатофакторна статистична модель прогнозування перебігу Q-інфаркту міокарда, коморбідного з метаболічним синдромом. *Архів клінічної медицини*. 2014. № 1. С. 34–37.
246. Місюра К. В., Кравчун К. П., Дунаєва І. П. Метаболічні порушення у пацієнтів з надлишком ваги: формування та прогнозування. *Проблеми ендокринної*

патології. 2019. № 1. С. 38–51.

247. Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузного віку з гіпотиреозом / Н. В. Пасечко, О. О. Чукур, А. О. Боб, А. С. Сверстюк. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. № 3 (17). С. 219-225.
248. Чукур О., Пасечко Н. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021. № 4 (76). С. 28-34.
249. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О., Сверстюк А. С., Павлишин А. В. Спосіб прогнозування ризику розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз : патент України на корисну модель № 150563, МПК А61В 5/00. № u202105592 ; заявл. 04.10.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача:

1. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2018. № 4 (78). С. 19-25.
2. Iodine status of children and women of reproductive age in the Western region of Ukraine / N. V. Pasyechko, T. I. Krytskyi, O. O. Chukur, A. O. Bob. *International Journal of Endocrinology*. 2019. № 7 (5). P. 541-547.
3. Чукур О. О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом автоімунного генезу. *Медична та клінічна хімія*. 2020. № 3 (85). С. 78-93.
4. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О. Оцінка рівня вітаміну D і йодного статусу в жінок пременопаузального віку з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 4. С. 171-177.
5. Chukur O. O., Pasyechko N. V., Bob A. O. Clinical and hormonal characteristics of the health state of premenopausal women with hypothyroidism. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. № 55. P. 35-39.
6. Прогнозування ризику виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом / Н. В. Пасечко, О. О. Чукур, А. О. Боб, А. С. Сверстюк. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021. № 3 (17). С. 219-225.
7. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease / O. O. Chukur, N. V. Pasyechko, A. O. Bob, I. V. Smachylo, L. V. Radetska. *Wiadomości Lekarskie*. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616. (SCOPUS).
8. Чукур О., Пасечко Н. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2021. № 4 (76). С. 28-34.

9. Чукур О. О., Пасечко Н. В., Боб А. О., Сверстюк А. С., Павлишин А. В. Спосіб прогнозування ризику розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз : патент України на корисну модель № 150563, МПК А61В 5/00. № u202105592 ; заявл. 04.10.2021 ; опубл. 03.03.2022, Бюл. № 9.

10. Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільській області. *Матеріали XXIII міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*, 15-17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.41-42.

11. Чукур О. О., Чукур П. А. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку у Тернопільському регіоні. *Довкілля і здоров'я : матеріали наук.-практ. конф.*, 25-26 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.57.

12. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Стан йодного забезпечення жінок репродуктивного віку в західному регіоні України. *Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, присвяченого 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»*, 19-22 листопада 2019 р. Харків, 2019. С.333.

13. Чукур О. О. Епідеміологія йодного дефіциту та шляхи його подолання у Тернопільському регіоні. *Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар.участю*, 21-22 січня 2019 р. Тернопіль, 2019. С.55.

14. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Стан йодного забезпечення вагітних жінок у Тернопільській області. *Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику : матеріали всеукраїнської міждисциплінарної наук.-практ. конф.*, 27-28 лютого 2020 р. Тернопіль, 2020. С.73-74.

15. Пасечко Н. В., Чукур О. О. Статус вітаміну D у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXIII наук.-практ. конф.*, 12 червня 2020 р. Тернопіль, 2020. С.24.

16. Chukur O. O. Assessment of the health status of premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry :*

materials of international scientific-practical conference, 17-18 December 2020. Arad, 2020. P. 256.

17. Чукур О. О. Рівень вітаміну D у жінок в пременопаузі з гіпотиреозом у йододефіцитному регіоні України. *Двадцяті Данилевські читання* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 4-5 березня 2021 р. Харків, 2021. С.171.

18. Чукур О. О. Якість життя жінок пременопаузального віку з гіпотиреозом. *BIMCO 2021* : матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, 6 квітня 2021 р. Чернівці, 2021. С. 65.

19. Чукур О. О., Пасечко Н. В. Зміни показників ліпідного і вуглеводного обмінів у жінок хворих на гіпотиреоз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини* : матеріали LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 60.

20. Chukur O. O. Relationship between vitamin D status and metabolic parameters in premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. *Materials of European Congress of Endocrinology*, 22-26 May. 2021. P. AEP682.

21. Чукур О. О. Корекція D-гіповітамінозу в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом. *Матеріали XXVI міжнародного конгресу студентів та молодих вчених*», 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 27.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXIII міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 15-17 квітня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Науково-практична конференція «Довкілля і здоров'я» (м. Тернопіль 25-26 квітня 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- IX з'їзд ендокринологів України, присвячений 100-річному ювілею ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (м. Харків 19-22 листопада 2019 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря» (м. Тернопіль 21-22 січня 2019 р.) *(публікація)*;
- Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференції «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику» (м. Тернопіль 27-28 лютого 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- LXIII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 12 червня 2020 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- International scientific-practical conference «Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry» (с. Arad 17-18 December 2020) *(publication)*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Двадцять Данилевські читання» (м. Харків 4-5 березня 2021 р.) *(публікація)*;
- Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «ВІМСО 2021» (м. Чернівці 6 квітня 2021 р.) *(публікація)*;
- LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної і експериментальної медицини» (м. Тернопіль 11 червня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- European Congress of Endocrinology (22-26 May 2021) *(публікація)*;
- XXVI міжнародний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-

- ДОДАТОК В

Фактори ризику виникнення клімактеричного синдрому та їхня індексація

№	Фактори	Індексація
X1	Паління	
	не палить	0
	до 2 сигарет/день	1
	3-5 сигарет/день	2
	>5сигарет на день	3
X2	Вживання алкоголю	
	не вживає	0
	рідко -1 раз/тиждень	1
	періодично до 2 разів/тиждень	2
	часто >3 разів/тиждень	3
X3	Характер харчування	
X4	Несприятливі екологічні умови проживання	
	відсутні	0
	наявні (до 5 років)	1
	наявні (до 10 років)	2
	наявні (більше 10 років)	3
X5	Фізична активність	
	10 000 кроків/день	0
	8 000 кроків/день	1
	5 000 кроків/день	2
	<5 000 кроків/день	3
X6	Наявність хронічного стресу в анамнезі	
	відсутній	0
	інколи	1
	періодично	2
	постійно	3
X7	Тривожність	
	не турбує	0
	інколи	1
	періодично	2
	постійно	3
X8	Захворювання щитоподібної залози	
	немає	0
	мало місце	1
X9	Шкідливі чинники виробництва	
	немає	0
	мало місце	1
X10	Тип темпераменту	
	флегматик	0
	меланхолік	1
	сангвінік	2
	холерик	3

ДОДАТОК Г.1



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи
Вінницького національного
медичного університету
імені М. І. Пирогова
д. мед. н., професор
Гумінський Ю. Й.

“26” січня 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85).С.78-93.
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 86.
6. **Термін впровадження:** вересень– грудень 2021 року
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. Протокол №6 від 10.01.2022.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри ендокринології
з курсом післядипломної освіти
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова, д. мед. н., професор,
Заслужений лікар України

Власенко М.В.

ДОДАТОК Г.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор Комунального
некомерційного підприємства
«Вінницький обласний клінічний
високоспеціалізований
ендокринологічний центр
Вінницької обласної Ради»
к. мед. н.
Прудіус П. Г.



20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур О.О., Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом автоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85).С.78-93
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 86.
6. **Термін впровадження:** червень– грудень 2021 року
7. **Проведено дослідження:** 146 жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом, що дозволить заздалегідь визначити контингент жінок з високою ймовірністю розвитку метаболічного синдрому для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного використання.

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувач консультативно-поліклінічним відділенням
Комунального некомерційного підприємства
«Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований
ендокринологічний центр Вінницької обласної Ради»
к. мед. н.

Шкарівська С.В.

Завідувачка кафедри ендокринології
з курсом післядипломної освіти
Вінницького національного медичного університету
імені М. І. Пирогова, д. мед. н., професор,
Заслужений лікар України

Власенко М.В.

ДОДАТОК Г.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор Комунального
некомерційного підприємства
Хмельницька обласна лікарня
Хмельницької обласної ради
Цуглевич Я. М.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85). С.78-93
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. №LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство Хмельницька обласна лікарня Хмельницької обласної ради.
6. **Термін впровадження:** червень– грудень 2021 року
7. **Проведено дослідження:** 146 жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом, що дозволить заздалегідь визначити контингент жінок з високою ймовірністю розвитку метаболічного синдрому для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного використання.

Особа, відповідальна за впровадження:

Голова експертної групи з ендокринології
ДОЗ ХОДА, доктор медичних наук

Могильницька Л.А.

ДОДАТОК Г.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи та
інновацій Національного медичного
університету імені О.О.Богомольця,
д. мед. н, професор

Земсков С.В.

28 грудня 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85).С.78-93
 2. Chukur O., Pasychko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, кафедра ендокринології, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 136.
6. **Термін впровадження:** вересень– грудень 2021 року
7. **Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з циклу «ендокринологія» для студентів 4 та 6 курсів медичних факультетів, Протокол №4 від 09.11.2021 року.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри ендокринології
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця, д. мед. н, професор,
Заслужений лікар України

Комісаренко Ю.І.

ДОДАТОК Г.5



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. н., професор
Наконечний А. Й.

_____ 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. Джерело інформації:
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85).С.78-93.
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. Базова установа яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 97010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.
6. Термін впровадження: вересень– грудень 2021 року
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 у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
9. Зауваження, пропозиції: не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри ендокринології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор

Урбанович А.М.

ДОДАТОК Г.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор Комунального
некомерційного підприємства
Львівської обласної ради Львівський
державний клінічний лікувально-діагностичний
ендокринологічний центр
Сидоренко Ю.М.



20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. Джерело інформації:
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85).С.78-93
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. Базова установа яка проводить впровадження: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, 97010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.
6. Термін впровадження: червень– грудень 2021 року
7. Проведено дослідження: 146 жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом, що дозволить заздалегідь визначити контингент жінок з високою ймовірністю розвитку метаболічного синдрому для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.
9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до клінічного використання.

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувач ендокринологічним відділенням
Комунального некомерційного підприємства
Львівської обласної ради Львівський обласний
державний клінічний лікувально-діагностичний
ендокринологічний центр

Сулига І.Б.

Завідувачка кафедри ендокринології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор

Урбанович А.М.

ДОДАТОК Г.7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д. біол. н., професор
 Ерещак К.М.
 “ 22 ” _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**

1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85). С.78-93.
2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.

5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
6. **Термін впровадження:** вересень– грудень 2021 року
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 у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
9. **Зауваження, пропозиції:** не має

Особа, відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри ендокринології
 Івано-Франківського національного
 медичного університету,
 доктор медичних наук, професор



Скрипник Н.В.

ДОДАТОК Г.8

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП «Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»

рищук О. І.

2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Спосіб прогнозування розвитку метаболічного синдрому у жінок перименопаузального віку хворих на гіпотиреоз»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Чукур Оксана Олександрівна
4. **Джерело інформації:**
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом аутоімунного генезу. Медична та клінічна хімія. 2020. №3 (85). С. 78-93
 2. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Smachylo I., Radetska L. Association between vitamin D status and metabolic disorders in premenopausal women with autoimmune hypothyroid disease. Wiadomości Lekarskie. 2021. № LXXIV (7). P. 1612-1616.
 3. Пасечко Н.В., Чукур О.О. Чинники ризику та прогнозування метаболічного синдрому в жінок перименопаузального віку, хворих на гіпотиреоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021. №4 (76). С. 44-50.
5. **Базова установа яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
6. **Термін впровадження:** червень– грудень 2021 року
7. **Проведено дослідження:** 146 жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом.
8. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення ефективності прогнозування ризику розвитку метаболічних порушень у жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом, що дозволить заздалегідь визначити контингент жінок з високою ймовірністю розвитку метаболічного синдрому для своєчасного здійснення відповідних профілактичних заходів.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного використання.

Особа, відповідальна за впровадження:Завідувач ендокринологічним відділенням
КНП «Обласна клінічна лікарня
Івано-Франківської обласної ради»

Гаврилюк В. М.

Завідувачка кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор медичних наук, професор

Скрипник Н.В.

ДОДАТОК Г.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 Тернопільської університетської лікарні
 В.С. Бліхар
 4 червня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Визначення рівня вітаміну D у жінок перименопаузального 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. Чукур О.О., к.м.н. Голик І.В.
4. **Джерела інформації:**

1. Chukur O.O. Relationship between vitamin D status and metabolic parameters in premenopausal women with autoimmune hypothyroidism. Endocrine Abstracts (2021). 73 AEP682 DOI:10.1530/endoabs.73.AEP682
2. Чукур О.О. Рівень вітаміну D у жінок в перименопаузі з гіпотиреозом у йододефіцитному регіоні України. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Двадцять Данилевські читання" – м.Харків 04-05.03.2021.- С.171.

5. **Назва організації, що впроваджує:** Тернопільська університетська лікарня
6. **Термін впровадження:** 2021 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 30.
8. **Ефективність впровадження:** Визначення рівня вітаміну D у жінок перименопаузального віку з порушенням функції щитоподібної залози на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини. З метою поліпшення компенсації гіпотиреозу у жінок перименопаузального віку рекомендовано додавати препарати вітаміну D до основного лікування.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

«__»червня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ендокринологічного відділення

І.В.Голик

ДОДАТОК Г.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Тернопільський державний лікар
 Тернопільської університетської лікарні
 В.Є. Бліхар
 02 червня 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Корекція дефіциту вітаміну D у жінок перименопаузального віку з 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. Чукур О.О., к.м.н. Голик І.В.
4. Джерела інформації:
 1. Чукур О.О. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну в жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом автоімунного генезу //Медична та клінічна хімія. -2020. - № 3 (Т. 22).- С.87-93.
 2. Чукур О.О. Якість життя жінок перименопаузального віку з гіпотиреозом. // Матеріали Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «ВІМСО 2021» - м. Чернівці.- С.65.
5. Назва організації, що впроваджує: Тернопільська університетська лікарня
6. Термін впровадження: 2021 р.
7. Загальна кількість спостережень: 60.
8. Ефективність впровадження: Визначення рівня вітаміну D у жінок перименопаузального віку з порушенням функції щитоподібної залози на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини. При корекції дефіциту вітаміну D покращується тиреоїдний статус у жінок клімактеричного віку із гіпотиреозом. З метою поліпшення компенсації гіпотиреозу у жінок перименопаузального віку рекомендовано додавати препарати вітаміну D до основного лікування.
9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку: рекомендовано до клінічного застосування

«__»червня 2021 р.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ендокринологічного відділення

І.В.Голик