

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Варченко Леся Михайлівна

УДК:618.179-008-084:616.441-008.64

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ТА
ВІДНОВЛЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ
ГІПОТИРЕОЗОМ**

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Л. М. Варченко

Науковий керівник:

Венцківський Борис Михайлович

доктор медичних наук, професор,

член-кор. НАМН України

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Варченко Л. М. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я та відновлення якості життя у жінок з субклінічним гіпотиреозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, 2020.

Дана дисертаційна робота присвячена профілактиці порушень репродуктивного здоров'я (РЗ) у жінок, які виникають на тлі патології щитоподібної залози (ЩЗ), питома частка якої становить 46,7% серед усіх ендокринопатій. Особливої уваги заслуговує субклінічний гіпотиреоз (СГТ) який провокує розбалансування діяльності гіпоталамо- гіпофізарно- яєчникової системи з клінічними проявами порушень менструального циклу, органічних гінекологічних захворювань і проблемами з фертильністю. Крім того, розвиваються структурно- функціональні порушення у всіх, без винятку, органах і системах організму, що свідчить про коморбідність.

На даний час своєчасна діагностика і лікування коморбідних станів в гінекології при СГТ нерідко значно утруднена у зв'язку із складністю визначення ведучої ланки в порушеннях РЗ. Не вироблена єдина тактика ведення таких хворих, неоднозначними є погляди на призначення замісної терапії препаратами левотироксину. Відсутні підходи до інтегральної оцінки здоров'я в умовах коморбідності і порушеннях РЗ, а також контролю ефективності проведення лікувально- профілактичних заходів. Недостатньо розроблені підходи щодо простого і доступного алгоритму дій гінеколога при порушенні РЗ у жінок репродуктивного віку з СГТ.

Метою даного дослідження було покращення РЗ і відновлення якості життя (ЯЖ) у жінок репродуктивного віку на тлі СГТ шляхом розробки і застосування науково обґрунтованої схеми обстеження та лікування.

У процесі роботи передбачалося розв'язати такі завдання: на підставі ретроспективного аналізу вивчити поширеність гінекологічних захворювань та соматичних ускладнень у жінок з СГТ та маніфестним гіпотиреозом (МГТ); дослідити гормональний статус, оцінивши рівні гормонів ЩЗ, гіпофізу та стероїдних гормонів у жінок з СГТ та МГТ; вивчити ехографічні показники ЩЗ, матки, яєчників у жінок з СГТ та МГТ; проаналізувати зміни в клінічній картині, гормональному гомеостазі, ехографічні зміни ЩЗ, матки та яєчників у жінок з СГТ на фоні замісної терапії препаратами левотироксину; оцінити показники ЯЖ жінок з СГТ, зокрема рівень фізичного та психічного здоров'я, використовуючи загальний опитувальник MOS SF 36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) до, під час та після лікування; розробити, науково обґрунтувати та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних заходів у жінок з СГТ, визначити його клінічну ефективність.

Розроблена програма дослідження відповідає поставленій меті і завданням дослідження. Дотримано морально-етичні норми і принципи Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2010), Конвенції Ради Європи та законів України щодо дотримання прав людини. Усі жінки спостерігались і лікувались на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру.

Критерії включення жінок у дослідження: вік від 18 до 45 років; гіпотиреоз; згода на проведення дослідження; відсутність загальних медичних та соціальних протипоказів до дослідження

Критерії не включення у дослідження: цукровий діабет; вагітність; онкологічні захворювання; психічні захворювання

Критерії виключення з дослідження: відмова пацієнтки на будь-якому етапі приймати участь у дослідженні.

На першому етапі дослідження вивчено структуру загальної та гінекологічної захворюваності, стан тиреоїдної і репродуктивної системи та ЯЖ у жінок з СГТ та МГТ. Всього на першому етапі обстежено 178 жінок репродуктивного віку, з яких у 113 жінок, які склали I групу мав місце СГТ, а у

65- МГТ (II група). Вік жінок коливався від 23 до 35 років, тривалість гіпотиреозу склала $4,1 \pm 0,8$ років у I; $5,9 \pm 1,3$ роки у жінок II групи. При аналізі лабораторних показників визначено, що рівень тиреотропного гормону (ТТГ) в крові жінок з СГТ у 8 разів менший, ніж у жінок з МГТ, проте перебуває на вищих рівнях, ніж нормальні референтні значення ($2,98 \pm 0,32$, $p < 0,001$). Рівень вільного тироксину (T_4) у жінок I групи знаходився у межах норми, а у жінок II групи - у 2,5 разів знижений ($p < 0,001$). Заслужують на увагу дані про вміст титру антитіл до тиреопероксидази (АТПО), який виявився дещо підвищеним у жінок з СГТ ($23,4 \pm 3,9$) і значно підвищеним (більш, ніж у 14 разів) у жінок з МГТ, $p < 0,001$.

У всіх жінок з МГТ при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявлені структурні зміни в ЩЗ. Для жінок II групи характерним виявилось ехографічне зменшення на 50% об'єму залози та більш, ніж у 2 рази вкорочення перешийку в порівнянні з жінками I групи. Аналіз екстрагенітальної захворюваності у жінок обох груп показав, що у 84,1% жінок з СГТ і у всіх 100% жінок з МГТ виявлено ті чи інші екстрагенітальні патологічні стани, у тому числі у 82,3% і 100% відповідно - ураження 2-х і більше органів і систем. Порушення у позагенітальній сфері при СГТ і, особливо, при МГТ супроводжувалися функціональними і органічними проявами і у репродуктивній системі. Зміни з боку репродуктивної системи та позагенітальних органів і систем виявлені як при загальноклінічних обстеженнях, так і при ультразвуковому скринінгу та супроводжувалися дисбалансом гормональних взаємовідношень. Виявлено підвищення рівня пролактину при СГТ - вище 25 нг/мл ($37,3 \pm 8,91$ нг/мл). У жінок з МГТ показник рівня пролактину був у 3 рази вищим. Гіперпролактинемія у жінок I групи супроводжувалася зниженням вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в крові, рівень якого ще більше знизився при МГТ (у 2,6 разів). Що стосується рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), то суттєвої різниці у жінок обстежених груп не виявлено ($p < 0,05$), хоча у жінок II групи даний показник був на 10% меншим, в порівнянні з жінками I групи.

Відповідним чином, у жінок з I групи співвідношення ЛГ/ФСГ було на 25% нижчим нижньої межі норми у пізню проліферативну фазу (1,5). З поглибленням гіпотиреоїдного стану у жінок II групи, співвідношення ЛГ/ФСГ було в 2,4 рази меншим, ніж у жінок з I групи; рівень естрадіолу (E_2) на 16% нижчий ($p < 0,05$), а прогестерону (П)- на 61% ($p < 0,001$) у жінок II групи, в порівнянні з I групою. Що стосується оцінки ЯЖ, то результати самооцінки за допомогою загального опитувальника MOS SF 36 у жінок з СГТ показали середні показники за всіма шкалами, крім шкали емоційного функціонування, за якою виявлено підвищений рівень значень

За результатами даного етапу нами був розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів для жінок репродуктивного віку з СГТ при коморбідності як загальної, так і гінекологічної захворюваності та середніми показниками ЯЖ. Алгоритм склав п'ять послідовних кроків у діях лікаря, які ґрунтуються на клініко-анамнестичних, інструментальних і гормональних дослідженнях і оцінці ЯЖ з метою оцінки глибини коморбідності і патогенетичної корекції маніфестацій проявів. Особливу увагу звертали на уникнення поліпрагмазії, надаючи перевагу корекції порушення тиреоїдного гомеостазу, ґрунтуючись на рекомендаціях Американської Тиреоїдної Асоціації (АТА). Для цього на *другому етапі* дослідження проведено замісну монотерапію препаратом левотироксину впродовж 6 місяців у 80 жінок репродуктивного віку з СГТ, які склали основну групу. 33 жінки аналогічного віку з СГТ відмовилися від будь-якого лікування, що дало нам змогу сформувати групу порівняння. Замісна терапія жінкам цієї групи не проводилася. Препарати левотироксину жінки приймали 1 раз в день, за 30 хв до сніданку, в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла (50-75 мкг). До початку лікування показники вмісту в крові ТТГ, T_4 та АТПО в основній та контрольній групі статистично не різнилися ($p > 0,05$).

Через 6 місяців замісної терапії у жінок основної групи знизився рівень ТТГ на 80%, рівень АТПО зменшився на 55% ($p < 0,05$), вміст T_4 статистично не відрізнявся у жінок обох груп, хоча і підвищився на 17,5% у жінок, які

отримували лікування, в порівнянні з початковими значеннями. Питома вага загальної кількості жінок з проявами екстрагенітальної патології після піврічної замісної терапії препаратами левотироксину зменшилася майже в 2,5 рази, у тому числі, частота виявлення симптоматики в нейросоматичній і психологічній сферах- майже в 3 рази.

Покращення тиреоїдного статусу під впливом 6-місячної замісної терапії левотироксином у жінок основної групи супроводжувалося і покращенням РЗ. Так, питома вага жінок репродуктивного віку з порушеннями менструального циклу (опсо- олігоменорея, дисменорея, аменорея, менорагія, метрорагія), як інтегральної складової РЗ зменшилась більше, ніж у 2 рази.

Аналіз частоти органічних гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку на фоні СГТ після 6-ти місяців замісної терапії левотироксином показав значне, майже в 2 рази, зниження таких проявів, а що стосується питомої ваги жінок з поєднанням декількох нозологій- в 5 разів. У процесі 6-місячної замісної терапії левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ з 8 жінок (10,0%) завагітніли 2 жінки, тобто 25%, які в подальшому спостерігалися згідно протоколів МОЗ України, з корекцією дози левотироксину за участю ендокринолога. До завершення нашої роботи вагітність обох жінок завершилася фізіологічними пологам.

Після означеного терміну проведено повторне обстеження жінок, за результатами якого нормалізація або значне покращення загального стану, тиреоїдного та гінекологічного гомеостазу і ЯЖ констатовано у 47 жінок.

У 33 (41,2%) жінок такого покращення не відбулося на фоні збереження лабораторних ознак гіперпролактинемії і їм проведено лікувально-профілактичні заходи, які і склали *третій етап*. На цьому етапі жінкам, після погодження з ендокринологом, продовжено замісну терапію левотироксином до 12 місяців. Паралельно із проведенням замісної терапії проводили корекцію гіперпролактинемії, за допомогою агоніста дофамінових рецепторів- каберголіну, та рівень пролактину у таких жінок виявився в середньому вище 25 нг/мл, що на 44% більше ($p < 0,05$), ніж у жінок з позитивним ефектом від

замісної терапії. Оцінку клінічних проявів порушень та ЯЖ гормональні і ехографічні дослідження здійснювали через 9 і 12 місяців загального терміну лікування. Збалансування гормонального гомеостазу, покращення УЗ-характеристик внутрішніх статевих органів, зменшення клінічних проявів патології репродуктивної системи відбулося одночасно зі зменшенням клінічних проявів в соматичній і психоневрологічній сферах, засвідчивши значне зменшення коморбідності під впливом замісної терапії левотироксином з включенням каберголіну для ліквідації гіперпролактинемії.

Позитивним ефектом запропонованих підходів у жінок репродуктивного віку з СГТ стало те, що за рік їх застосування спонтанно наступила вагітність у 5 з 8 жінок (62,5%) з безпліддям, причому, у інших 3 жінок, які не завагітніли, причинами безпліддя послужили неендокринні фактори.

Що стосується показників ЯЖ, то у жінок з недостатнім ефектом замісної монотерапії левотироксином впродовж 6-ти місяців, всі показники статистично достовірно підвищилися в порівнянні з показниками до лікування. Подовження замісної терапії левотироксином з корекцією гіперпролактинемії каберголіном вже через 9 місяців сприяло покращенню всіх показників ЯЖ, а через 12 місяців виявлено подальше підвищення ЯЖ за всіма шкалами опитувальника MOS SF-36 і загальних показників як фізичного, так і психічного здоров'я.

Результати проведених удосконалених лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку з СГТ засвідчують значну позитивну динаміку частоти проявів соматичної патології, нейропсихологічних маніфестацій, порушень в репродуктивній сфері і відновлення ЯЖ на фоні гармонізації гормональних взаємовідношень в системі гіпофіз-яєчники і тиреоїдній осі та позитивними змінами УЗ-характеристик в матці і яєчниках. З іншого боку, визначення ЯЖ за допомогою загального опитувальника MOS SF-36 підтвердило його можливість як інтегрального методу універсальної оцінки стану здоров'я при коморбідних станах, одним з яких є СГТ.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше теоретично обґрунтовані та вивчені патогенетичні механізми формування порушень репродуктивного здоров'я при коморбідності на фоні СГТ.

На підставі комплексного обстеження жінок репродуктивного віку з СГТ підтверджено наявність взаємозв'язку між станом тиреоїдної системи і формуванням патологічних станів репродуктивної системи та рівнем ЯЖ.

Отримало подальший розвиток вивчення питання взаємозв'язку між активністю ЩЗ і гіпофізарно-яєчникової системи в умовах коморбідності при СГТ.

Уточнено і доповнено наукові дані про вплив коморбідності при СГТ на рівень ЯЖ.

Вперше уточнено показання, розроблено і удосконалено способи профілактики порушень РЗ у жінок репродуктивного віку з СГТ

Вперше обґрунтована доцільність визначення складових ЯЖ як інтегрального показника здоров'я при порушеннях РЗ у жінок з коморбідністю на фоні СГТ.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі аналізу результатів, отриманих під час виконання дослідження, на основі патогенетичного підходу до профілактики порушень РЗ та покращення ЯЖ у жінок репродуктивного віку з СГТ розроблено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у таких жінок.

Використання патогенетично обґрунтованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у практичній роботі гінеколога дозволяє суттєво покращити репродуктивного здоров'я і ЯЖ у жінок дітородного віку з СГТ.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з субклінічним гіпотиреозом спостерігаються, поряд з клінічними проявами порушень менструального циклу (61,9%: опсоменорея- 16,8%, аменорея- 8,8%, дисменорея- 11,5%, менорагія- 3,5%, метрорагія- 2,7%), також гінекологічні захворювання у 90% (лейоміома матки- 4,4%, ендометріоз-

5,3%, кісти яєчників- 2,7%, СПКЯ- 17,7%, ерозія та ектропіон шийки матки- 1,8%, дисплазія шийки матки- 6,2%, кістозна хвороба молочних залоз- 13,3%, гіперплазія ендометрію- 4,4%, хронічний сальпінгоофорит- 6,2%, неплідність- 11,4%), які супроводжуються екстрагенітальними патологічними станами (49,5%), серед яких патологія серцево-судинної системи- 15,9%, нервової системи- 23,9%, шлунково-кишкового тракту- 6,2%, сечовидільної системи- 2,7%, патологія органу зору- 4,4% та порушеннями у нейро-психологічній сфері (більш, ніж у половини жінок).

2. При субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку підвищення рівня ТТГ (2,98 мМО/мл) на фоні нормального рівня T_4 в крові (1,12 мМО/мл), при одночасному підвищенні титру АТПО (23,4 ОД/мл), супроводжуються, поряд з високою коморбідністю, погіршенням всіх показників якості життя.

3. Клінічні прояви порушень у репродуктивній сфері у жінок з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом, проявляються дисбалансом гормональних взаємовідношень: при субклінічному гіпотиреозі: ФСГ- 5,41 мМО/мл, ЛГ 6,72- мМО/мл, ЛГ/ФСГ- 1,2; E_2 - 65,1 нг/мл, П- 2,9 нг/мл, ПрЛ- 37,3 нг/мл; при маніфестному гіпотиреозі: ФСГ- 4,94 мМО/мл, ЛГ- 2,61 мМО/мл, ЛГ/ФСГ- 0,5, E_2 - 56,3 нг/мл, П- 1,8 нг/мл, ПрЛ- 113,1 нг/мл).

4. Ехографічні зміни органів малого тазу при субклінічному гіпотиреозі були наступними: зменшення лінійних розмірів матки (ширина $56 \pm 1,4$ мм ($p < 0,05$), довжина $68 \pm 1,6$ мм ($p < 0,01$) передньо-задній $40 \pm 1,7$ мм ($p < 0,05$), товщина ендометрію $9,4 \pm 0,3$ мм ($p < 0,001$), структурні зміни ендеметрію (вогнища аденоміозу- у 9,7% випадків, міоматозні вузли (7,9%), дрібнокістозні включення ендометрію (7,1%), поліп ендометрію (2,7%), ознаки, характерні для СПКЯ, а саме: збільшення об'єму яєчників до $4,97 \text{ см}^3$, візуалізація капсули яєчника (15,9%), відсутність домінантного фолікула (14,1%), дрібнофолікулярна структура яєчників (12,3%), зменшення розмірів фолікулів у 10,6% випадків.

5. У пацієнок з субклінічним гіпотиреозом після застосування розробленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів покращилися показники якості життя за всіма шкалами опитувальника MOS SF-36: Так, середній показник суми балів за шкалою PF підвищився на 21% ($p < 0,05$), RP- на 28% ($p < 0,05$), BP – на 10% ($p < 0,05$), GH- на 27% ($p < 0,001$), VT- на 38% ($p < 0,05$), SF- на 25% ($p < 0,001$), RE- на 17% ($p < 0,001$), MH- на 28% ($p < 0,001$). Загальний показник фізичного здоров'я зріс на 23% ($p < 0,05$), психічного- на 19% ($p < 0,05$)

6. Субклінічний гіпотиреоз у жінок дітородного віку з проявами коморбідності, зниженням якості життя та порушеннями репродуктивного здоров'я і, особливо, проблемами з фертильністю, потребує призначення замісної терапії препаратами левотироксину в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла не менше, ніж на півроку. Відсутність суттєвого ефекту потребує пролонгації замісної терапії до 12 місяців, а наявність лабораторних ознак гіперпролактинемії (рівень пролактину в крові вище 25 нг/мл) обумовлює необхідність паралельного призначення агоніста центральних дофамінових рецепторів каберголіну на цей же період. Така тактика дозволяє нормалізувати лабораторні показники, ліквідувати коморбідність, покращити репродуктивне здоров'я і підвищити якість життя жінки.

Ключові слова: алгоритм, гіперпролактинемія, коморбідність, левотироксин, репродуктивне здоров'я, стероїдні гормони, субклінічний гіпотиреоз, якість життя.

ANNOTATION

Varchenko L. M. Prevention of reproductive health disorders and quality of life in women with subclinical hypothyroidism.

The problem of preserving reproductive health in women of childbearing age is of strategic importance for the sustainable development of society and is one of the most urgent in Ukraine. Concerning the preservation of reproductive health, the pathology of the thyroid gland, which accounts for 46.7% of all endocrinopathies,

attracts great practical and theoretical interest. Particular attention should be drawn to subclinical hypothyroidism, which provokes the imbalance of the activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian system with clinical manifestations of menstrual cycle disorders, organic gynaecological diseases and fertility problems. In addition, structural and functional disorders are developing in all, with no exception, organs and systems of the organism, indicating the formation of a comorbid state.

At present, the timely diagnosis and treatment of comorbid conditions by subclinical hypothyroidism in gynaecology is often very difficult because of intricacy to determine the leading link in reproductive health disorders. Uniform tactics for such patients has not been developed and opinions on the use of substitution levothyroxine therapy are ambiguous. There are no approaches to integrated health assessment in conditions of comorbidity and reproductive health violation, as well as control of the effectiveness of medical and preventive measures. The approaches to a simple and accessible algorithm for gynaecologist action in reproductive health disorders in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism are not sufficiently developed.

All these factors determine the relevance of the research.

The aim of the work is to improve reproductive health and restore quality of life in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism based on the study of clinical, echographic, hormonal characteristics and self-assessment of quality of life, and to improve the algorithm of diagnostic and treatment-preventive measures in such women.

The following tasks are to be solved in the course of the work: to analyse the level of gynaecological morbidity, menstrual disorders, fertility, echographic changes in the structure of the thyroid gland, as well as extragenital morbidity and quality of life in women of reproductive age with different types of hypothyroidism; to study the level of thyroid stimulating hormone and thyroid hormones, anti-thyroperoxidase antibodies, pituitary-ovarian hormones, prolactin in the blood of women with subclinical and manifest hypothyroidism; to estimate the structure and size of the uterus and ovaries by ultrasound examination; to analyse changes in the clinical

picture, hormonal homeostasis and sonographic picture of the thyroid gland structure, uterus and ovaries structure, quality of life indicators in women with subclinical hypothyroidism against the background of substitution levothyroxine therapy; to develop the algorithm of diagnostic and treatment-preventive measures for practical use in gynaecology and to study its efficiency by comparing the analysis of immediate, near and distant results.

The following methods of research are used: general-clinical, hormonal, ultrasound, sociological- questionnaire MOS SF-36, statistical.

The developed research program has met the aim and tasks of the research. The moral and ethical norms and principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2010), the Convention of the Council of Europe and the laws of Ukraine on observance of human rights have been observed. All women have been observed and treated in the Kyiv City Clinical Endocrinology Center.

During the first stage the structure of general and gynaecological diseases, the state of the thyroid and reproductive system, and quality of life in women with subclinical and manifest hypothyroidism have been studied. A total of 178 women of reproductive age were examined during the first stage, of which 113 women (Group I) have subclinical hypothyroidism and 65 – manifest hypothyroidism (Group II). The age of women varied from 23 to 35 years, the duration of hypothyroidism was 4.1 ± 0.8 years in Group I and 5.9 ± 1.3 years in women of Group II. The analysis of laboratory parameters determined that the level of thyrotropic hormone in the blood of women with subclinical hypothyroidism was 8 times lower than in women with manifest hypothyroidism, but it was higher than normal reference values (2.98 ± 0.32 , $p < 0.001$). The level of thyroxin in women of Group I was within the normal range, and in women of Group II - 2.5 times lower ($p < 0.001$). Worth noting are the data on the titre content of thyroperoxidase antibodies, which was somewhat elevated in women with subclinical hypothyroidism (23.4 ± 3.9) and significantly elevated (more than 14-fold) in women with manifest hypothyroidism ($p = 0.001$).

In all women with manifest hypothyroidism, an ultrasound examination revealed structural changes in thyroid gland. Women of Group II were characterized by

echographic 50% volume reduction of the gland and more than 2 times shortening of the isthmus in comparison with women of Group I. The analysis of extragenital morbidity in women of both groups showed that 84.1% of women with subclinical hypothyroidism and 100% of women with manifest one revealed some or another extragenital pathological conditions, including 82.3% and 100% respectively, and lesions of two or more organs and systems. Violations in the extragenital area by subclinical hypothyroidism and, especially, by manifest hypothyroidism were accompanied by functional and organic manifestations and in the reproductive system. The changes in both the reproductive system and extragenital organs and systems were detected during general-clinical examinations and in ultrasound screening and were accompanied by an imbalance in hormonal interactions. Increased levels of prolactin in subclinical hypothyroidism were found to be higher than 25 ng / ml (37.3 ± 8.91 ng / ml). In women with manifest hypothyroidism the level of prolactin was 3 times higher. Hyperprolactinemia in women of Group I was accompanied by a decrease in the content of luteinizing hormone in the blood, the level of which decreased further with manifest hypothyroidism (by 2.6 times). As to the levels of follicle stimulating hormone, no significant difference in the women of the examined groups ($p < 0.05$) was found, though in women of Group II this figure was 10% lower, compared to women in Group I.

Correspondingly, in women of Group I, the ratio of LH /FSH was 25% lower than the lower norm limit in the late proliferative phase (1.5). With deepening of hypothyroidism in women of Group II the ratio of LH /FSH was 2.4 times lower than that in women of Group I; the level of estradiol was 16% lower ($p < 0,05$) and of progesterone - 61% ($p < 0,001$) in women of Group II, compared with Group I. Regarding the quality of life assessment the self-esteem results according to MOS SF 36 general questionnaire for women with subclinical hypothyroidism showed average figures on all scales, except for the scale of emotional functioning, which revealed an increased level.

According to the results of this stage, we developed an algorithm of treatment and prevention measures for women of reproductive age with subclinical

hypothyroidism, combined with both general and gynecological morbidity (comorbidity) and average quality of life indicators. The algorithm involves five consecutive steps for a doctor, which are based on clinical anamnestic, instrumental, hormonal studies and quality of life assessment in order to assess the depth of comorbidity and the prescription of pathogenetic correction of manifestations. Particular attention was paid to avoid polypharmacy, giving priority to the correction of thyroid homeostasis, based on the recommendations of the American Association of Thyroid Glands. During the second stage of the study, the substitution levothyroxine monotherapy has been employed for 6 months in 80 women of reproductive age with subclinical hypothyroidism, who made up the main group. The comparison group included 33 women of the same age with subclinical hypothyroidism who did not undergo substitution treatment. Levothyroxine was taken once a day, 30 minutes before breakfast, at a dose of 1 microgram per 1 kg of body weight (50-75 micrograms). Prior to treatment, the thyroid-stimulating hormone, thyroxine, and anti-thyroxidase antibody in the main and comparison group did not differ statistically ($p \leq 0.05$).

After 6 months of substitution therapy in women of a main group thyroid stimulating hormone levels decreased by 80%, thyroperoxidase antibody levels decreased by 55% ($p < 0.05$), and the thyroxine value did not differ statistically in women of both groups, though it increased by 17.5% in comparison with the initial values in women who received treatment. The specific gravity of the total number of women with manifestations of extragenital pathology after half-year substitution levothyroxine therapy decreased by almost 2.5 times, including the frequency of detection of symptoms in the neuro-somatic and psychological spheres – by almost 3 times.

Improvement in thyroid status under the influence of 6-month substitution levothyroxine therapy in women of the main group was accompanied by an improvement in reproductive health. Thus, the proportion of reproductive age women with menstrual cycle disorders (opso-oligomenorrhea, dysmenorrhea, amenorrhea,

menorrhagia, metrorrhy) as an integral part of reproductive health decreased by more than 2-fold.

Analysis of the frequency of organic gynecological diseases in women of reproductive age against the background of subclinical hypothyroidism after 6 months of substitution levothyroxine therapy showed a significant, almost 2-fold decrease in these manifestations, and in relation to the proportion of women with a combination of several nosologies – by 5 times. In the process of 6-month substitution levothyroxine therapy in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism, 2 women (25%) out of 8 conceived, who then were subsequently observed according to the protocols of the Ministry of Health of Ukraine, with the correction of the dose of levothyroxine under endocrinologist supervision. By the end of our study the pregnancy of both women ended with physiological births.

After the defined period, the re-examination of women was carried out, which resulted in normalization or significant improvement of the general condition, thyroid and gynecological homeostasis and quality of life in 47 women.

In 33 (41.2%) women, this improvement did not take place against the background of preservation of laboratory signs of hyperprolactinemia and they continued treatment and prevention measures during the third stage. At the same time, women, upon agreeing with the endocrinologist, continued substitution levothyroxine therapy up to 12 months. The substitution therapy was carried out together with the correction of hyperprolactinemia, with the help of the agonist of dopaminergic receptors-carbergolin, as the level of prolactin in such women was on average higher than 25 ng / ml (that is 44% more- $p < 0.05$) than in women with a positive effect of substitution therapy. An assessment of clinical manifestations of disorders and quality of life, as well as hormonal and echographic studies were carried out after 9 and 12 months of the total treatment period. The balancing of hormonal homeostasis, the improvement of ultrasound characteristics of the internal genital organs, and the reduction of clinical manifestations of the pathology of the reproductive system occurred simultaneously with a decrease in clinical manifestations in the somatic and psycho-neurological spheres, indicating a significant reduction in comorbidity under

the influence of substitution levothyroxine therapy with the inclusion of cabergoline to eliminate hyperprolactinaemia.

The positive effect of the proposed approaches in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism made the fact, that during the year of application, spontaneous pregnancy occurred in 5 out of 8 women (62.5%) with infertility, while the infertility of 3 other women, who did not become pregnant, was due to non-endocrine factors.

Regarding the quality of life, in women with insufficient effect of substitution levothyroxine 6 months monotherapy, all the indicators statistically increased compared with the indicators before treatment. Continuation of substitution levothyroxine therapy with correction of hyperprolactinemia by cabergolin after 9 months contributed to improvement of all indicators of quality of life, and after 12 months, further improvement of quality of life was found on all scales of the questionnaire and general indicators of both physical and mental health.

The results of the advanced medical and prophylactic measures in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism show a significant positive dynamics of the frequency of manifestations of somatic pathology, neuropsychological manifestations, reproductive disorders and the restoration of quality of life against the backdrop of the harmonization of hormonal interactions in the pituitary gland and thyroid axis and positive changes in ultrasound characteristics in the uterus and ovaries. On the other hand, the defining of quality of life with the help of the general questionnaire MOS SF-36 confirmed its essence as an integral method for assessing the health status of comorbid states, which subclinical hypothyroidism is.

Key words: algorithm, hyperprolactinemia, comorbidity, levothyroxine, reproductive health, steroid hormones, subclinical hypothyroidism, quality of life

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Венцковский БМ, Варченко ЛМ. Функциональные нарушения менструального цикла и нейросоматические проблемы у женщин репродуктивного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2017;7(1):10-5.
2. Варченко ЛМ. Эффекты заместительной терапии левотироксином на репродуктивную систему и нейросоматический статус женщин детородного возраста при субклиническом гипотиреозе. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2017;7(3):330-4.
3. Варченко ЛМ. Клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я і якість життя у жінок фертильного віку в умовах коморбідності при субклінічному гіпотиреозі. Здоровье женщины. 2017;(5):54-6.
4. Варченко ЛМ. Замісна терапія левотироксином у відновленні репродуктивного здоров'я і покращення якості життя жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом. Здоровье женщины. 2017;(10):39-42.
5. Венцківський БМ, Варченко ЛМ. Замісна терапія левотироксином у збалансуванні гормональних взаємовідношень при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку. Здоровье женщины. 2018;(7):46-8.
6. Ventskovsky B, Varchenko L. Reproductive health and its restoration in subclinical hypothyroidism in women of fertile age. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2018;8(5):640-8.
7. Варченко ЛМ. Менеджмент субклінічного гіпотиреозу у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я. East Europ. Scient. Journ. 2020;2(54):14-8.
8. Варченко ЛМ. Вплив левотироксину на покращення репродуктивного здоров'я та відновлення якості життя жінок фертильного віку з субклінічним гіпотиреозом. В: Зб. наук. пр. Всеукр. міждисциплінар. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Берез 1-2. Тернопіль: Вид-во "Підручники і посібники"; 2018. с. 20-1.
9. Варченко ЛМ. Гіперпролактинемія у жінок фертильного віку з

субклінічним гіпотиреозом та її корекція замісною терапією левотироксином. Журн. Нац. акад. мед. наук України. 2018;(Спец вип, Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю Нац. акад. мед. наук України; 2018 Берез 23; Київ):25.

10. Варченко ЛМ. Тактика лікаря-гінеколога для відновлення репродуктивного здоров'я і покращення якості життя у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки; 2018 Трав 10-11; Вінниця. Вінниця: ТОВ "Нілан-ЛТД"; 2018. с. 11-2.

11. Варченко ЛМ. Коморбідні і мультиморбідні прояви в репродуктивній і позагенітальній сферах у жінок дітородного віку з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 40-річчю каф. ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львів. обл. держ. ендокринол. центру Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань; 2018 Трав 31 – Черв 2; Львів. Львів; 2018. с. 13-4.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ТЕРМІНІВ І СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1.	28
ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ НА ТЛІ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	28
1.1. Субклінічний гіпотиреоз: сучасні погляди на проблему з позиції гінеколога	28
1.2. Репродуктивна система і фертильність у жінок з субклінічним гіпотиреозом.....	32
1.3. Сучасні погляди на регуляцію менструального циклу і характер гормонального гомеостазу при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку	37
1.4. Якість життя при поєднанні гінекологічної патології з субклінічним гіпотиреозом.....	42
РОЗДІЛ 2	48
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	48
РОЗДІЛ 3	55
ЗМІНИ В ТИРЕОЇДНІЙ ТА РЕПРОДУКТИВНІЙ СИСТЕМАХ І ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ З СУБКЛІНІЧНИМ ТА МАНІФЕСТНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	55
3.1. Стан тиреоїдної системи і екстрагенітальна захворюваність у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу.	55
3.2. Гінекологічна захворюваність та характер порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпофункції щитоподібної залози	64
3.3. Ехографічна картина органів малого тазу і характер гормонального статусу у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпотиреозу	70

3.4. Алгоритм лікувально- профілактичних заходів для покращення репродуктивного здоров'я у жінок дітородного віку з субклінічним гіпотиреозом.....	76
РОЗДІЛ 4	80
ЕФЕКТИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА КОМОРБІДНІСТЬ, РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІ ПРОЯВИ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	80
4.1. Зміни в тиреоїдній системі і екстрагенітальних проявах поза щитоподібною залозою під впливом лікування.	80
4.2. Гінекологічна захворюваність, характер порушень менструального циклу та гормонального гомеостазу і ехографічні зміни у внутрішніх статевих органах у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом під впливом замісної терапії.....	89
4.3. Віддалені результати профілактики порушень репродуктивного здоров'я в умовах високої коморбідності у жінок дітородного віку з субклінічним гіпотиреозом.....	97
РОЗДІЛ 5	110
ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РІЗНОЮ ВИРАЖЕНІСТЮ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ПРИ СУБКЛІНІЧНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ	110
РОЗДІЛ 6	116
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	135
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	136
ДОДАТОК 1	154
ДОДАТОК 2	159

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ТЕРМІНІВ І СКОРОЧЕНЬ

АТПО	антитіла до тиреопероксидази
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГТ	гіпотиреоз
E ₂	естрадіол
ЕКГ	електрокардіографія
ЛГ	лютеїнізуючий гормон
МГТ	маніфестний гіпотиреоз
МЦ	менструальний цикл
П	прогестерон
ПРЛ	пролактин
РЗ	репродуктивне здоров'я
СГТ	субклінічний гіпотиреоз
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
T ₄	тироксин
ТТГ	тиреотропний гормон
УЗД	ультразвукове дослідження
ФСГ	фолікулостимулюючий гормон
ЦНС	центральна нервова система
ЩЗ	щитоподібна залоза
ЯЖ	якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема збереження репродуктивного здоров'я (РЗ) у жінок фертильного віку, як невід'ємної складової здоров'я нації має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства і є однією з найбільш актуальних в Україні. Це спонукає залучення до її вирішення різних аспектів медичних, психологічних, соціальних і організаційних заходів [1,2]. Важливість проблеми обумовила необхідність заміни Цілей розвитку тисячоліття, термін дії яких завершився у 2015 році на Цілі сталого розвитку, які ухвалені на період 2016-2030 роки. Це стало основою політики нашої держави щодо збереження репродуктивного здоров'я населення (2017 Ukraine Baseline SDG Report).

В аспекті збереження РЗ велике практичне і теоретичне зацікавлення викликає гіпотиреоз (ГТ) [3-7], поширеність якого в Україні становить 22,1% [7]. Приріст захворюваності на ендокринопатії у 2011 році, в порівнянні з 2005 роком склав 9,85%, причому патологія щитоподібної залози (ЩЗ) складала 46,67% [8].

Особливої уваги заслуговує субклінічний гіпотиреоз (СГТ) [9], при якому спостерігається підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) з нормальним вмістом тиреоїдних гормонів, в першу чергу- тироксину (T_4) [10]. При СГТ відбувається розбалансування діяльності гіпоталамо- гіпофізарно- яєчникової системи з клінічними проявами порушень менструального циклу (МЦ), органічних гінекологічних захворювань і проблемами з фертильністю [11-17]. Крім того, розвиваються структурно- функціональні порушення у всіх, без винятку, органах і системах організму [9, 18-23]. Тобто, при СГТ присутні усі ознаки поєднання патологічних станів у декількох органах і системах, що в англійській сучасній літературі означено як коморбідні захворювання або стани (comorbid diseases, comorbid conditions) [24]. Іншими словами, при коморбідному стані, яким є СГТ може бути присутня нозологічна синтропія, як вид поліпатій, коли хвороби тягнуться одна за одною, провокуючи їх поєднання і готуючи ґрунт одна для одної. В таких випадках, з одного боку виникає

потреба в інтегральній оцінці здоров'я, а з іншого- призначення етіопатогенетичного лікування, уникаючи при цьому надмірної, безпідставної поліпрагмазії, яка може призвести до системних і небажаних ефектів лікування.

На даний час своєчасна діагностика і лікування коморбідних станів в гінекології при СГТ нерідко значно утруднена у зв'язку із складністю визначення ведучої ланки в порушеннях РЗ. Не вироблена єдина тактика ведення таких хворих, неоднозначними є погляди на призначення замісної терапії препаратами левотироксину [25-34].

Відсутні підходи до інтегральної оцінки здоров'я в умовах коморбідності і порушенні РЗ, а також контролю ефективності проведення лікувально-профілактичних заходів. Недостатньо розроблені підходи щодо простого і доступного алгоритму дій гінеколога при порушенні РЗ у жінок репродуктивного віку з СГТ.

Усе вищевикладене і визначило актуальність обраної теми дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській та гінекологічній патології» (номер державної реєстрації №113U007336). Дисертант була виконавцем фрагменту зазначеної роботи.

Мета роботи: покращити репродуктивне здоров'я та підвищити якість життя у жінок репродуктивного віку на тлі субклінічного гіпотиреозу шляхом розробки і застосування науково обґрунтованої схеми обстеження та лікування.

Для досягнення поставленої мети визначено наступні **завдання дослідження:**

1. На підставі ретроспективного аналізу вивчити поширеність гінекологічних захворювань та соматичних ускладнень у жінок з СГТ та маніфестним гіпотиреозом (МГТ).

2. Дослідити гормональний статус, оцінивши рівні гормонів ЩЗ, гіпофізу та стероїдних гормонів у жінок з СГТ та МГТ.

3. Вивчити ехографічні показники ЩЗ, матки, яєчників у жінок з СГТ та МГТ.

4. Проаналізувати зміни в клінічній картині, гормональному гомеостазі, ехографічні зміни ЩЗ, матки та яєчників у жінок з СГТ на фоні замісної терапії препаратами левотироксину.

5. Оцінити показники ЯЖ жінок з СГТ, зокрема рівень фізичного та психічного здоров'я, використовуючи загальний опитувальник MOS SF 36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) до, під час та після лікування.

6. Розробити, науково обґрунтувати та впровадити алгоритм лікувально-профілактичних заходів у жінок з СГТ, визначити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я і якість життя жінок фертильного віку з СГТ.

Предмет дослідження: соматичний, нейро-психологічний, гінекологічний, гормональний статус, ехографічні зміни у жінок з СГТ до та після лікування на основі безпосередніх, наближених та віддалених результатів.

Методи дослідження: клінічні, гормональні, ехографічні, соціологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вперше теоретично обґрунтовані та вивчені патогенетичні механізми формування порушень репродуктивного здоров'я при коморбідності на фоні СГТ.

На підставі комплексного обстеження жінок репродуктивного віку з СГТ підтверджено наявність взаємозв'язку між станом тиреоїдної системи і формуванням патологічних станів репродуктивної системи та рівнем ЯЖ.

Отримало подальший розвиток вивчення питання взаємозв'язку між активністю ЩЗ і гіпофізарно-яєчничкової системи в умовах коморбідності при СГТ.

Уточнено і доповнено наукові дані про вплив коморбідності при СГТ на рівень ЯЖ.

Вперше уточнено показання, розроблено і удосконалено способи профілактики порушень РЗ у жінок репродуктивного віку з СГТ

Вперше обґрунтована доцільність визначення складових ЯЖ як інтегрального показника здоров'я при порушеннях РЗ у жінок з коморбідністю на фоні СГТ.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі аналізу результатів, отриманих під час виконання дослідження, на основі патогенетичного підходу до профілактики порушень РЗ та покращення ЯЖ у жінок репродуктивного віку з СГТ розроблено алгоритм діагностичних та лікувально профілактичних заходів у таких жінок.

Використання патогенетично обґрунтованого алгоритму діагностичних і лікувально- профілактичних заходів у практичній роботі гінеколога дозволяє суттєво покращити репродуктивного здоров'я і ЯЖ у жінок дітородного віку з СГТ.

Особистий внесок здобувача. Автором вибрано тему, визначено мету, завдання та напрямки проведення дослідження. Самостійно проведено аналіз клінічних проявів, ехографічних і гормональних змін у жінок з ГТ, самостійно або при безпосередній участі проведено комплекс клініко- лабораторних, ехографічних обстежень, проведено анкетування за допомогою універсального опитувальника MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form-36) та обробка результатів, проведено забір і підготовку біологічного матеріалу (кров) у жінок з СГТ до і в процесі лікувально- профілактичних заходів.

Дисертантом особисто здійснено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано всі положення та висновки, науково обґрунтовано патогенетичні діагностичні та лікувально- профілактичні заходи. Самостійно проаналізована наукова література по темі, написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові публікації та виступи.

Безпосередньо автором виконана статистична обробка отриманих результатів та їх інтерпретація.

Апробація матеріалів дисертації.

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено на засіданнях кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2016, 2017, 2018 рр.); на Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю заснування НАМН України (Київ, 2018); на Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Доказові аспекти сучасного акушерства та гінекології» (Київ, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів у клінічну практику» (Тернопіль, 2018); Всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань» (Львів, 2018) і «Сучасні аспекти збереження здоров'я жінки» (Вінниця, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 3 у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу (Польща), 3 статті (одна з яких англійською) у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз, 4- в збірниках матеріалів і тез конференцій.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертацію викладено українською мовою на 163 сторінках друкованого тексту. Робота складається із анотації, вступу, огляду літературних джерел, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Дисертація ілюстрована 45 таблицями і 9 рисунками. Список

використаної літератури містить 186 джерел, з яких 88 кирилицею та 98 латиною.

РОЗДІЛ 1. ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ І ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ НА ТЛІ СУБКЛІНІЧНОГО ГІПОТИРЕОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Субклінічний гіпотиреоз: сучасні погляди на проблему з позиції гінеколога

ГТ є одним із найпоширеніших ендокринних захворювань серед жінок репродуктивного віку, складаючи 2-4% [35]. В Україні показник захворюваності у 2011 році склав 22,1 на 100000 населення [7].

Згідно сучасних уявлень, СГТ- це клінічний синдром, при якому визначається нормальний рівень тиреотропних гормонів, в першу чергу вільного тироксину (T_4), в поєднанні з помірним підвищенням рівня ТТГ [7,30,36]. Поширеність СГТ в окремих групах населення досягає 10-12%, однак, клінічне значення цього стану до цього часу чітко не визначене. Тому, у деяких дослідників виникає запитання, чи є СГТ хворобою, чи лабораторним феноменом, який не потребує лікування для нормалізації рівня ТТГ [10].

У Колорадському популяційному дослідженні [37], в яке було включено 25862 людини у віці від 18 до 91 року виявлено підвищення частоти СГТ з віком; у 35% осіб будь-які симптоми при даному стані були відсутні. Тривале спостереження за пацієнтами з СГТ показало, що протягом 4-8 років у 20-50% розвинувся клінічно виражений ГТ, а при наявності антитиреоїдних антитіл- у 80% осіб. Автори дослідження вказують на те, що СГТ при епідеміологічному дослідженні зустрічається частіше, ніж МГТ, проте в клінічній практиці СГТ діагностується рідше. В іншому американському дослідженні NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) [38] поширеність СГТ серед 16000 обстежених склала 4,5%, а його причиною у більшості випадків були аутоімунні процеси. Аутоімунні процеси, як причина СГТ виявлено у 70-80% випадків; розповсюдженість аутоімунних форм ГТ в популяції населення становила 2-4% [39,40].

У Вікгемському дослідженні [41], проведеному у Великій Британії, виявлено більшу поширеність СГТ у жінок, ніж у чоловіків (відповідно 8% і 3,5%), а ризик його переходу у маніфестну форму при наявності титру антитіл до тканин ЩЗ становив 4,3% в рік, тоді як при ізольованому підвищенні ТТГ- 2,6% в рік, а при ізольованому підвищенні рівня антитиреоїдних антитіл- 2,1% в рік. [42].

Оскільки, увага дослідників акцентується на те, що основною причиною СКГ є аутоімунні процеси, деякі автори рекомендують визначати рівень АТПО поряд із визначенням рівнів ТТГ та Т₄ [43].

В аспекті дослідження СГТ доцільним є визначення нормальних меж показника рівня ТТГ в сироватці крові. У дослідженні NHANES III [38] медіана ТТГ для віку 20-29 років становила 1,26 (0,4-3,56) мМО/мл, а верхня межа норми встановлена на рівні 2,5 мМО/мл. За висновком Комітету експертів, нормальні референтні значення ТТГ складають 0,45-4,5 мМО/мл [44,45,46]. Згідно рекомендацій ААСЕ/АТА (American Association of Clinical Endocrinologists/ American Thyroid Association) [47], СГТ- це стан, при якому рівень ТТГ в крові становить 2,5-4,5 мМО/мл, що на даний час і є загальноприйнятим критерієм, у поєднанні з нормальним вмістом Т₄ в крові при встановленні діагнозу СГТ [48].

Хоча, за термінологічним визначенням СГТ не передбачає клінічних проявів, однак при детальному обстеженні, у більшості випадків, виявляються зміни в багатьох органах і системах. Так, у Данському популяційному дослідженні [49] продемонстровано зв'язок між СГТ, аутоімунними процесами і фертильністю. Проведені дослідження у Клініці акушерства та гінекології при Медичному коледжі в Північній Індії [50] показали, що у 19,3% жінок виявлено підвищення ТТГ при нормальних рівнях Т₄; у 13,7% жінок спостерігали гіперпролактинемію. Подібні дані наводять і інші автори [51,52,53].

Цільове обстеження жінок раннього репродуктивного віку показало значну поширеність серед них ГТ, а частота олігоменореї та аменореї була достовірно вищою, ніж у жінок більш пізнього репродуктивного віку [54], що

супроводжувалось змінами секреції гормонів репродукції. У жінок з ендокринною неплідністю часто виявляли ГТ, причому первинна неплідність спостерігалась в 2 рази частіше, ніж вторинна [55]. При неплідності поширеність тиреоїдної патології в 3,8 разів вища у порівнянні з фертильними жінками (48% і 12,5%); носійство АТПО складало відповідно 24% і 8,7%, причому СГТ відмічено відповідно у 8,6% та 2,5% [56].

Показана роль аутоімунних процесів з підвищеним рівнем АТПО у порушеннях становлення менструальної функції у дівчаток [42, 57]. виявлено взаємозв'язок між СГТ, наявністю АТПО, ендометріозом і синдромом виснаження яєчників при неплідності, олігоменореєю, аменореєю та ановуляцією [58].

Порушення МЦ у вигляді гіпоменструального синдрому виявлено у 25-80% жінок з СГТ [59,60]. Причому, у 20% жінок нерегулярний МЦ відмічався з моменту появи менархе, а у 10-15% з них регулярні менструації не встановлювались впродовж 3-х років після менархе; у 30-40% жінок спостерігалась альгодисменорея. Отже, вже на стадії СГТ формується ряд порушень репродуктивної системи, які спричиняють проблеми з фертильністю та виношуванням вагітності на ранніх термінах [59,].

У пацієток з СГТ порушення репродуктивної функції виявляли і при нормальному МЦ. При цьому, у 10-25% жінок мала місце неплідність, спричинена неповноцінністю лютеїнової фази або ановуляцією [62,63,64].

Крім порушень в репродуктивній сфері, при СГТ виявляють і зміни в функціонуванні інших органів і систем. За даними В. І. Паньків (2013), найчастіше страждає емоційна сфера [30]. Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів. Зниження концентрації цих гормонів проявляється пригніченим настроєм, тугою, вираженою депресією, яка відрізняється присутністю відчуття паніки і резистентністю до лікування антидепресантами. В опублікованому метааналізі [20] вказано на підвищення ризику виникнення психічних розладів у вигляді депресивних станів при СГТ. У Колорадському дослідженні виявлено, що у 28% випадків СГТ відмічається

сухість шкіри, у 24%- погіршення пам'яті, у 22%- сповільнення мислення, у 22%- м'язева слабкість, у 18%- швидка втомлюваність, а у 8%- закрепи. Практично у всіх відмічено нервово- психічні зрушення різного ступеня вираженості- депресія, погіршення пам'яті, когнітивні розлади [37].

Н. Е. Takami (2008) констатує, що СГТ проявляє себе млявістю, сонливістю, брадикардією, гіперліпідемією, закрепами, затримкою рідини [66]. У жінок репродуктивного віку спостерігали порушення репродуктивної функції, які є частою причиною безпліддя, патологічного перебігу вагітності і мали негативний вплив на подальший нейро- психічний розвиток новонароджених.

Неоднозначні погляди в сучасній літературі і відносно доцільності замісної терапії препаратами левотироксину у жінок при СГТ [29]. Так, В. І. Паньків не рекомендує призначати левотироксин при безсимптомному перебігу СГТ, а воліє спостерігати, перевіряючи рівень ТТГ і функцію ЩЗ кожні 4-6 місяців. Такий підхід, на думку автора, дає змогу попередити небажаний патологічний вплив на пацієнта, який в цій ситуації нерідко починає пов'язувати будь-які неприємні відчуття і симптоми з наявними захворюваннями ЩЗ, гіперболізуючи їх. У зв'язку з цим, автор не рекомендує призначати замісну терапію до того часу, поки не буде підтверджено стійкий характер СГТ. Вийняток є тільки вагітні жінки [65].

З іншого боку, І. А. Феськова [31] рекомендує замісну терапію левотироксином у жінок з ендокринними формами неплідності на фоні СГТ [31], а в дослідженні Н. В. Петренко [32] використана замісна терапія левотироксином з метою досягнення еутиреозу впродовж 3-х місяців перед екзогенною стимуляцією яєчників [32]. На думку Т. Ф. Татарчук и соавт [34], доцільність корекції тиреоїдного гемостазу при СГТ у жінок є безсумнівною у випадках планування вагітності, при неплідності або при невиношуванні вагітності в анамнезі, особливо у разі виявлення антитиреоїдних антитіл. Метою замісної терапії левотироксином є підтримка рівня ТТГ у межах 0,5-1,5 мМО/мл [34, 61]. На фоні такої монотерапії вдалося досягнути настання

вагітності у 9 (42,85%) з 21 жінок з безпліддям [33]. При СГТ, у жінок з неплідністю під впливом замісної терапії впродовж 2-3 місяців, відбулася нормалізація рівня ТТГ нижче 2,0 мМО/мл з покращенням загального самопочуття і матково-яєчникового кровотоку [25, 67]

В роботах деяких авторів вказано, що скринінг функції ЩЗ у жінок з метою виявлення СГТ і подальшого лікування левотироксином підвищує частоту настання вагітності, зменшуючи необхідність застосування допоміжних репродуктивних технологій і значному економічному ефекту від уникнення додаткових фінансових затрат [26]. Під впливом замісної терапії спостерігали зменшення частоти проявів гірсутизму і гіперандрогенії у жінок [68,69].

Американська асоціація ЩЗ рекомендує монотерапію левотироксином в якості стандарту для лікування СГТ [28] у дозі 1 мкг на 1 кг маси хворої на день (50-75 мкг). Метою такого лікування повинна стати нормалізація рівня ТТГ в крові.

Отже, за останній час число фахівців, які дотримуються концепції про необхідність лікування СГТ, зростає. Проте, для отримання остаточної відповіді на питання доцільності замісної терапії при даному стані, в тому числі і у жінок репродуктивного віку, потрібні подальші дослідження у цьому напрямку.

Разом з тим, приведені дані спонукали нас детально проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної літератури щодо впливу порушеного тиреоїдного гомеостазу на репродуктивну функцію жінок фертильного віку, регуляторні механізми функціонування системи гіпоталамус- гіпофіз- яєчники, психосоматичні і нейро- вегетативні симптомокомплекси та ЯЖ у таких жінок.

1.2. Репродуктивна система і фертильність у жінок з субклінічним гіпотиреозом

На даний час, експериментальні та клінічні дані свідчать, що адекватний рівень гормонів ЩЗ, вкрай необхідний для нормальної репродуктивної функції жіночого організму [70], а зниження їх продукції при ГТ призводить до

виникнення порушень МЦ, як основного інтегрального показника РЗ і уникнення проблем з фертильністю [16,71]. Показано, що навіть при збереженій фертильності, існуючий дисбаланс гормонального гомеостазу спричиняє високий ризик невиношування вагітності [39,72,73,74].

У жінок з ендокринними формами неплідності на фоні порушень МЦ мав місце високий відсоток випадків ГТ [32]. Автором виявлено, що патологія ЩЗ у таких жінок спостерігалась в 33% випадків, а ГТ реєстрували в 3,7 разів частіше, ніж гіпертиреоз. Гіпотиреоїдний стан спричинив ановуляцію в 44,8%, неповноцінність лютеїнової фази циклу у 55,2%, гіпоменструальний синдром у 26%, альгодисменорею і передменструальний синдром у 37, 6%, мастодінію у 51,9%, мастопатію в 38,1%, фолікулярні кісти яєчників у 6,6%. Подібні дані приводять і інші автори [25,67,55,59,75,76]. Уже при СГТ підвищується частота випадків самовільного переривання вагітності, антенатальної смерті плода і негативних наслідків для подальшого розвитку новонародженого потомства [59] на фоні порушень психоемоційного стану у жінок (депресія, швидка втомлюваність, тривога). Автор рекомендує визначати рівень ТТГ при неплідності, що спостерігається на фоні порушень у психоемоційній сфері.

Доведено взаємозв'язок між ГТ аутоімунного генезу і клінічним перебігом лейоміоми матки та ендометріозу з проявами порушень МЦ. У жінок з ГТ порушення МЦ спостерігали у 68,2% випадків (галакторея у 63,6%, а у 55%-патологія з боку молочних залоз) [77]; у структурі порушень МЦ переважала олігоменорея- 57%. Патологія шийки матки виявлена автором у 45%, кістозні зміни в яєчниках- у 10% жінок

Дисфункція ЩЗ є важливим етіологічним чинником менструальних порушень, тому оцінку її функції доцільно проводити у всіх випадках розладів МЦ для уникнення непотрібних додаткових внутрішньоматкових втручань [22]. Навіть мінімальна тиреоїдна патологія в пре- і пубертатному віці негативно відображається на фізичному і статевому розвитку, ментальних функціях, імунітеті і призводять до порушень циклічності в діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи [16,78,79].

Наявність АТПО є важливим предиктором прогресування СГТ у маніфестну форму [38,80,81]. Серед здорових жінок репродуктивного віку частота носійства АТПО складає 10-12% [82,83] а їх титр корелює зі ступенем інфільтрації лімфоцитами ЩЗ навіть при еутиреозі. Ймовірність розвитку ГТ у жінок з підвищеним рівнем АТПО становить 2,1% в рік, а ймовірність МГТ у жінок з СГТ та підвищеним титром АТПО- 4,5% в рік. Ризик виникнення раннього самовільного аборт у жінок з АТПО вищий у 2-4 рази, що дало підстави авторам віднести їх в групу ризику для проведення спеціального нагляду на прегравідарному етапі.

Серед жінок репродуктивного віку поширеність виявлення АТПО досягає 5-10%. Під носійством АТПО слід розуміти виявлення їх підвищеного титру на фоні нормальної структури і функції ЩЗ, а такий стан не потребує якогось-небудь лікування [29]. На думку автора, наявність титру АТПО є найбільш чутливим скринінговим тестом для виявлення аутоімунної патології ЩЗ. Підвищений титр АТПО супроводжується блокуванням йодування, яке каталізується тиреоїдною пероксидазою, інгібуючи надлишковий синтез Т₄ при підвищеній його стимуляції з боку ТТГ при ГТ [84]. Цей процес супроводжується активацією імунокомпетентних клітин, В-клітинною лімфопроліферацією, підвищенням кількості цитотоксичних лімфоцитів і натуральних кіллерів, підвищенням рівня IgE в крові і протизапального цитокіну TNF- α .

Причиною ГТ у 70-80% випадків є аутоімунні процеси, а розповсюдженість останніх у популяції складає 2-4% [39,40]. Тому доцільним є вивчення думки сучасних дослідників щодо поєднання цих двох станів у жінок репродуктивного віку. Помірний ГТ відмічається у 25-30% хворих аутоімунним тиреоїдитом, а порушення МЦ при аутоімунізації (олігоменорея, гіперменорея, аменорея, ановуляція) спостерігали у 24-70% випадків, що призводило до безпліддя [30,43,58]. Аутоімунний процес проти тканин ЩЗ може супроводжуватись аутоімунним ураженням тканин яєчника з продукцією антиспермальних антитіл і швидким зниженням фолікулярного резерву [85]. В

експериментах на мишах [86] виявлено, що в умовах аутоімунного тиреоїдиту виникають порушення оваріальної функції у тварин (зменшення кількості фолікулів, зменшення кількості ооцитів з активною морфологією і деградація фолікулярних клітин).

При ГТ на фоні аутоімунізації спостерігали низький фолікулярний резерв яєчників [87]. Аутоімунізація до тканин ЩЗ може бути причиною безпліддя, а прийом імуномодуляторів сприяє настанню вагітності [88]. Показано зв'язок аутоімунного тиреоїдиту з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [89]. Високі титри АТПО у жінок з СПКЯ і ендометріозом, які супроводжуються безпліддям виявили і інші дослідники [90,91].

Однак, як вказують Н. Ю. Касянчук і спіавт [92], досить важко коректно віднести аутоімунний тиреоїдит до причин неплідності у жінок, оскільки імунологічні неендокринні порушення з утворенням органоспецифічних антитиреоїдних антитіл з еутиреозом поступово призводять до руйнування тиреоцитів та розвитку спочатку СГТ, а потім і МГТ [32,93], які вже належать до ендокринних факторів неплідності.

У жінок з субмукозною міомою матки на тлі ГТ і аутоімунізації виявлено гіперпластичні процеси ендометрію, зниження кількості рецепторів до прогестерону в ендометрії, посилення експресії естрогенових рецепторів на фоні посилення процесів перекисного і ферментного окислення ліпідів з підвищенням тромбоксану В₁ та лейкотрієну С₄, пошкодження клітинних мембран [94]. Окрім того, виявлено зниження функції ЩЗ у більшості жінок з гіперпластичними процесами репродуктивної системи [95].

Доведено вплив гормонів ЩЗ на морфогенез, дозрівання та диференціацію ооцитів [49,58]. Рецептори тиреоїдних гормонів ідентифіковано в ооцитах [40,96]. Показана можливість продукції аутоантитіл до тканин яєчника при аутоімунному тиреоїдиті [97,98].

Сигнали від рецепторів до тиреоїдних гормонів у яєчниках посилюють вплив гонадотропінів (ФСГ та ЛГ) на процеси синтезу стероїдних гормонів. Зміни гормонального профілю супроводжуються порушеннями гемодинаміки в

органах малого тазу [99], а зміни васкуляризації яєчників порушують їх реакцію на специфічні ангіогенні сигнали і характер метаболічних процесів у фолікулі, що розвивається [100]. Ультразвукова доплерометрія з метою аналізу функціонального резерву яєчників і їх відповіді на ендокринні стимулятори, показала порушення перифолікулярного кровотоку при ГТ, що рекомендовано у якості прогностичного фактору порушень репродуктивної функції при неплідності на фоні ГТ [67,101]. В одному з досліджень [67] зниження кровотоку спостерігали і в матці. Описано зменшення М-ехо в I фазі МЦ до $5,2 \pm 0,6$ мм, а в II- ДО $10,5 \pm 0,6$ мм та збільшення лінійних розмірів яєчників за рахунок дрібнофолікулярних утворів по периферії у 51,9% жінок з безпліддям на фоні СГТ [32], а також зниження фолікулярного резерву яєчників при аутоімунному тиреоїдиті, що супроводжувався СГТ [56,87,102]. Після корекції аутоімунного статусу ЩЗ і зниження рівня ТТГ нижче 3,0 мМО/мл у жінок з безпліддям досягнуто покращення оваріального резерву в порівнянні з жінками, у яких рівень ТТГ вище 3,0 мМО/мл [102].

Овуляторна дисфункція при СГТ проявляється збільшенням числа фолікулів на ранніх стадіях їх розвитку з порушенням селекції домінантного фолікула з цього збільшеного загального пула [103]. Об'єм яєчників у жінок з овуляторним циклом достовірно менший, в порівнянні з їх об'ємом у жінок з ановуляцією [104]. Деякими авторами описано мультифолікулярну ехоструктуру яєчників у 10,71% жінок з СГТ і у 23,33% з МГТ [105,106], а також збільшення кількості кістозно- атрезованих фолікулів і дистрофічні зміни з утворенням білих тіл [107].

Фізіологічні зміни ЩЗ під час вагітності необхідно відрізнити від патофізіологічних станів [108]. Автор підкреслює, що аутоімунні зміни ЩЗ є найбільш поширеною дисфункцією ЩЗ під час вагітності, а аутоімунний тиреоїдит, пов'язаний з порушенням фертильності і невиношуванням може вперше проявитися під час вагітності, однак корекція функціональних порушень ЩЗ у жінок з аутоімунним тиреоїдитом не завжди попереджає виникнення спонтанних викиднів [109].

Отже, проведені на даний час дослідження виявили взаємозв'язок між ГТ і порушенням статевої системи у жінок. У зв'язку з цим, доцільно розглянути сучасні погляди на регуляцію репродуктивної системи в контексті впливу на неї функціонування ЩЗ.

1.3. Сучасні погляди на регуляцію менструального циклу і характер гормонального гомеостазу при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку

Нейроендокринна регуляція МЦ, який, за визначенням Т. Ф. Татарчук і спіавт. (2003) виступає інтегральним показником РЗ [61]- складний процес взаємодії нервових і гуморальних сигналів, які через систему зворотніх зв'язків забезпечують динамічний гормональний гомеостаз [110,111]. Координуюча роль в цій системі належить ЦНС та гіпоталамусу, в яких відбувається аналіз і синтез, та формуються сигнали у відповідь на екзо- і ендоподразники.

У корі головного мозку виявлені спеціалізовані нейрони- надгіпоталамічні структури [112]. Отримуючи сигнали про стан зовнішнього середовища, вони перетворюють їх в нейрогуморальні сигнали, які через нейротрансмітерні зв'язки поступають в секреторні клітини гіпоталамуса. Нейротрансмітери (норадреналін, серотонін, дофамін, ендогенні опіоїди- ендорфіни і енкефаліни здійснюють або стимулюючу (норадреналін) або гальмуючу (серотонін) дію на викиди люліберина; дофамін стимулює люліберин, гальмуючи секрецію пролактину (ПРЛ), а β - ендорфін стимулює секрецію ПРЛ, знижуючи рівень дофаміну [113].

Гіпофіз- контролююча зона гіпоталамуса, розміщена в основі третього шлуночка мозку (вентро- і дорсомедіальні ядра), в якій виробляються особливі декапептиди- ліберини. Гіпоталамус через свої гормональні рецептори обробляє інформацію про концентрацію статевих гормонів у крові, надсилаючи до нейросекреторних клітин сигнали для їх стимулювання або гальмування [114]. Виступаючи "ініціатором" статевої циклічності, цей нейроендокринний орган забезпечує поєднання нервових і ендокринних процесів через продукцію нейрогормонів або рилізінг-гормонів.

Під впливом рилізінг-гормонів аденогіпофіз виробляє вісім тропних гормонів, у тому числі ТТГ, ФСГ, ЛГ, ПРЛ. Тиреоліберин стимулює секрецію гіпофізом не тільки ТТГ, але і ПРЛ. Тому гіпофункція ЩЗ і призводить до виникнення гіперпролактинемії, що, в свою чергу, спричиняє зниження продукції ЛГ і блокування овуляції, а тривалий ГТ може привести до стійкої аменореї- синдрому Ван- Віка- Хеннеса- Росса [61]. У клініці, тим не менше, найчастіше зустрічають приховану гіперпролактинемію [70].

З іншого боку, завдяки великій подібності хімічної будови молекул ЛГ і ТТГ, існує ймовірність конкурентного зв'язування ЛГ з рецепторами гранульозних клітин фолікулів превалюючою кількістю ТТГ [6], дезінтегруючи гормональні взаємозв'язки в системі регуляції репродуктивної функції, завдяки єдиним центральним механізмам тиреоїдної і репродуктивної системи [115].

ТТГ складається з α - та β - субодиниць, причому α - субодиниця є спільною з ФСГ та ЛГ [46,52,116]. Посилення росту клітин гіпофізу, які продукують ТТГ при ГТ, пригнічує синтез ЛГ, знижуючи реактивність гіпофізарних рецепторів, що відповідають за гальмування естрогенами продукції ФСГ [117], ініціюючи клінічні прояви порушень МЦ.

Однак, і β -одиниця тропних гормонів гіпофізу містить не менше 4-х ділянок однакового пептидного ланцюжка для ТТГ, ЛГ та ФСГ, який складається з 4-5 амінокислотних залишків. Крім того, рецептори до ТТГ є не тільки на поверхні тиреотрофів, але і лактотрофів. Тому, реакція ПРЛ на тиреотропний рилізінг- гормон гіпоталамуса посилюється при ГТ [118]. Дисбаланс тиреоїдних гормонів впливає на концентрацію стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса і гіпофіза, порушуючи механізми позитивних і негативних зворотніх зв'язків в гормональній регуляції [64].

На даний час існує концепція щодо єдиного ліберину для ФСГ і ЛГ-люліберину [119]. Він поступає в кров у пульсуючому цирхоральному режимі: 1 викид за 60- 90 хв. П знижує частоту викидів ЛГ, підвищуючи їх амплітуду, а Е₂- знижує амплітуду, не впливаючи на частоту. В залежності від частоти і амплітуди змінюється концентрація ЛГ і ФСГ. Кожний секреторний імпульс

люліберину не пізніше, ніж через 2- 5 хв. супроводжується підвищенням рівня ЛГ у крові. Якщо частота пульсації люліберину збільшується у 2 рази, рівень ЛГ знижується у 2 рази, а ФСГ- на 65%. При подальшому підвищенні частоти пульсації люліберину (3- 5 разів за годину) вміст як ЛГ, так і ФСГ різко знижується при відсутності їх пульсуючої секреції, що обумовлено перенасиченням рецепторів гонадотропінів у гіпофізі. При цирхоральному ритмі пульсації зв'язуюча здатність встигає відновлюватись.

Для ПРЛ ліберином є ТТГ, а статином- пролактинінгібуючий фактор- дофамін. ПРЛ інгібує вивільнення люліберину, знижуючи вміст ФСГ [120]. При ГТ спостерігається періодичне, пов'язане з фазами МЦ, посилення дофамінергічної тубоінфундибулярної системи і гіпоталамуса, що спричиняє зниження чутливості гіпофізу до естрогенів у перiovуляторний період [121]. З іншого боку, ПРЛ знижує секреторну активність ЩЗ, різко пригнічує активність пероксидази в тиреоцитах зі зниженням рівня Т₄ в крові і зменшенням маси епітелію фолікулів ЩЗ, зміною активності ферментів енергетичного обміну в тиреоцитах і зниженням їх гормонпродукуючої функції. За рахунок підвищення метаболізму дофаміну при гіперпролактинемії зменшується і секреція ЛГ. Гіперпролактинемію при ГТ описана в роботах багатьох вітчизняних та зарубіжних авторів [31,32,77,105]. Про гіперпролактинемію слід говорити у випадках, коли рівень ПРЛ перевищує 25 нг/мл [122].

Фізіологічна роль ПРЛ в регуляції МЦ полягає у сприянні дозрівання фолікула, овуляції і підтримці функціонування жовтого тіла і виділенні П, а також у підтримці секреції андрогенів наднирниками, як попередників статевих стероїдів, зниженні чутливості яєчників до гонадотропінів [123]. Беззаперечним є те, що ендометрій є також ендокринним органом, який перебуває під контролем циркулюючих в крові естрогенів і П, які здійснюють свої ефекти через відповідні рецептори.

Проліферативні і секреторні перетворення в ендометрії впродовж МЦ відбуваються під контролем клітинних факторів і процесів в ендокринній

системі, а порушення в будь-якій з цих ланок спричиняють аномалії МЦ [124,125]. Відомо, що існує 3 види основних естрогенів: естрон (E_1), естрадіол (E_2) і естріол (E_3). E_1 і E_2 можуть перетворюватись один в одного і в E_3 . Однак, останній не може перетворюватись в E_1 та E_2 і виводиться з сечею. Попередниками естрогенів є андрогени: андростендіон для E_2 і тестостерон для E_1 . При ГТ відбувається зміна метаболізму E_2 . Замість 2- гідроксилювання з утворенням 2- гідроксиестріол-катехолестрогена, відбувається 16-гідроксилювання і утворення E_3 . Останній значно слабше впливає на секрецію гонадотропів у порівнянні з впливом E_2 , спонукаючи їх до неадекватної секреції і ановуляції [120]. E_2 через інгібін β пригнічує секрецію ФСГ, визначаючи овуляторний викид ЛГ. Отже, для овуляції необхідні високий рівень 17- β - E_2 і піковий викид ЛГ. Якщо ці 2 фактори десинхронізовані, овуляція не відбувається: запізніле дозрівання фолікула або передчасний викид ЛГ приводить до атрезії фолікула, а при ранньому дозріванні фолікула і затримці викиду ЛГ- персистенція фолікула.

Ідентифіковано 2 типи естрогенових рецепторів, які входять в групу нуклеарних рецепторів [126] і, згідно концепції ядерної локалізації [127], їх ефекти реалізуються через гормон-рецепторні комплекси, що активують гени- мішені з центрів, локалізованих в цитоплазмі і плазматичній мембрані клітин. Через естрогенові рецептори реалізуються впливи E_2 на ріст і дозрівання ендометрію до необхідного для імплантації бластоцисти рівня. Концентрація естрогенових рецепторів досягає максимуму в середній і пізній проліферативних фазах. Максимум прогестеронових рецепторів досягається в пізню проліферативну фазу МЦ. П блокує механізми відновлення естрогенових рецепторів та інгібує E_2 - індуковану генну трансформацію. Достатня кількість прогестеронових рецепторів зберігається впродовж лютеїнової фази, сприяючи процесам секреції в ендометрії та індукції децидуалізації.

Статеві гормони впливають на тиреоїдний епітелій, головним чином через власні рецептори. Нормальні тиреоцити містять рецептори як для E_2 , так і для П [128,129,130], причому E_2 підвищує чутливість тиреотрофів до тиреоїдних

гормонів. Крім рецепторного рівня, ефект тиреоїдних гормонів може здійснюватись через транспортери стероїдних гормонів [131]. При ГТ рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, знижений [132,133].

Естрогени стимулюють функцію ЩЗ, підвищуючи синтез тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці. Експериментально доведено присутність рецепторів до ТТГ і T_4 в яєчнику, що може свідчити про прямі впливи ЩЗ на стероїдогенез, овуляцію і функціонування жовтого тіла, а дисбаланс у тиреоїдній осі може спричинити збої у механізмах зворотніх зв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, посилюючи або послаблюючи впливи ФСГ і ЛГ [40,96,133,134].

ФСГ стимулює ріст фолікула в яєчнику, проліферацію гранульозних клітин, продукцію рецепторів ЛГ на поверхні клітин. Дія ФСГ реалізується через рецептори на поверхні фолікулів. Процес фолікулогенезу в яєчниках проходить з антенатального періоду і закінчується в постменопаузі. В процесі життя піддаються атрезії 90% фолікулів, і тільки 10% проходять повний цикл свого розвитку: дозрівання, овуляція, жовте тіло. Під час першої і другої хвилі фолікули досягають 3-5 мм в діаметрі з послідуєчим збільшенням до 8-10 мм. Один з них, доміантний фолікул, може досягати 18-20 мм в діаметрі [135], який під впливом ЛГ овулює [136]. Саме преовуляторне підвищення ЛГ і ФСГ запускає механізми активації колагену у стінці фолікула та подальший його розрив [111]. Пік ЛГ триває всього 24-48 годин під час овуляції на фоні високої концентрації E_2 . Тривала стимуляція препаратами ЛГ при синдромі полікістозних яєчників впливає на функцію ЩЗ [68]. В процесі фолікулогенезу фолікулярна об'єм фолікулярної рідини збільшується в 160 разів. Гранульоза ділиться, і з одного шару клітин, що вкривають премордіальний фолікул, перетворюється в потужну гранульозну мембрану. Такий фолікул отримав назву вторинного. Ооцит, що знаходиться в порожнині фолікула з ооцита першого порядку, збільшується в розмірах, навколо нього утворюється блискуча оболонка- *Zona pellucida*. Фолікулярна рідина зміщує фолікулярні клітини і ооцит до однієї зі стінок, утворюючи яйцеподібний горбочок [137]. У

фолікулярній рідині різко наростає концентрація E_2 та ФСГ. Після овуляції фолікул спадається, утворюючи невеликий крововилив, а залишок фолікулярних клітин трансформується в фолікулярно- лютеїнові клітини, всередині яких міститься особливий жовтий пігмент, який дав назву тимчасовій едокринній залозі- жовтому тілу, яке продукує П [138]. Жовте тіло здійснює свої впливи через внутрішньоклітинні рецептори П, а його мішенню слугує підготовлений попередньою дією естрогенів ендометрій. Під час імплантації П знижує імунну відповідь, сприяючи стабільному розвитку плідного яйця [139]. Функціонування жовтого тіла, крім ЛГ, підтримується і адекватним рівнем ПРЛ, а підвищення рівня ПРЛ пригнічує стероїдогенез.

При ГТ спостерігається підвищення в крові рівня ПРЛ і тестостерону, а рівні П, E_2 , ЛГ і ФСГ значно знижувався у порівнянні зі здоровими жінками. Гормональний дисбаланс супроводжувався неповноцінністю секреторної фази зі значним потоншенням ендометрію [77].

Таким чином, дані літератури свідчать, що ендокринна система жінки взаємозв'язана, а зниження гормонпродукуючої функції ЩЗ при ГТ негативно впливає на гормональний гомеостаз гіпоталамо- гіпофізарно- яєчникової системи, викликаючи порушення МЦ. Отже, гармонізація тиреоїдно- статевих гормональних взаємозв'язків- це шлях до покращення репродуктивного жіночого здоров'я.

1.4. Якість життя при поєднанні гінекологічної патології з субклінічним гіпотиреозом

У сучасному світі висока ЯЖ є ознакою благополуччя держави, а досвід провідних країн свідчить, що при формуванні стратегії розвитку слід орієнтуватися на покращення якості життя як окремої людини, так і суспільства загалом.

За визначенням ВООЗ, ЯЖ- це сприйняття індивідумом його положення в суспільстві у контексті культурних та інших системних цінностей цього суспільства і особистих цілей, стандартів та інтересів [140,141,142]. Отже, ЯЖ є

дуже важливим показником, зниження якого може нести не лише негативний вплив на психологічний стан особи, але й на її дезадаптацію в соціальному, комунікативному і соціально-економічному навколишньому оточенні. Водночас, вивчення ЯЖ у пацієнтів з різними захворюваннями виступає важливим критерієм медичної допомоги, оскільки є важливою інтегральною характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування, що має суб'єктивне сприйняття. Кожен із компонентів ЯЖ, в свою чергу, включає ряд складових: фізичну- симптоми хвороби, можливість виконання фізичної роботи, здатність до самообслуговування; психологічну- тривогу, депресію, поведінкові реакції; соціальну- соціальну підтримку, наявність сталої роботи, громадські зв'язки. При цьому, відсутність клінічних проявів захворювання, хоча і дуже важливе, але не є визначальним.

Виявлення, оцінка та інтерпретація всіх складових ЯЖ дозволяє визначити як його рівень, так і встановити за рахунок якого складника він змінюється і на що слід вплинути, щоб покращити його (провести корекцію лікування, надати соціальну підтримку, вчасну психологічну допомогу та ін.) [143].

Оскільки інтегральним показником РЗ жінки є стан її менструальної функції, розлади МЦ часто спричиняють зниження репродуктивної здатності та працездатності [61]. Деякі дослідники вимірювали рівень ЯЖ у жінок з порушенням МЦ за допомогою універсального опитувальника MOS SF-36 [144,145]. Авторами виявлено, що у таких жінок показники життєдіяльності та енергійності були знижені за рахунок загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, погіршення сну, поганого настрою, головного болю. Крім того, спостерігали зниження соціальної активності, часткову втрату працездатності, неможливість перебувати на робочому місці тривалий час, відмову від кар'єрного росту, що призводило до їх фінансової нестабільності. У деяких жінок виявлено обмеження статевої активності і лібідо.

Опитувальник MOS SF-36 для оцінки якості життя застосовували при ендометріозі [146], лейоміомі матки [147], після гістеректомії [148], у жінок з втратами плода в III триместрі вагітності [149], у жінок з гіперандрогенними

станами і ановуляцією при синдромі полікістозних яєчників [7]. У всіх дослідженнях показано значне зниження показників якості життя, глибина яких залежала як від вираженості клінічних проявів, так і від тривалості захворювання. Так, зниження показників ЯЖ може бути важливим етіологічним фактором гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових порушень [150]. Існує думка, що зниження ЯЖ у жінок може обумовлюватися і психологічним стресом, як наслідком “косметологічних дієт”, як результату незадоволеності своїм тілом [151]. В результаті вивчення ЯЖ у жінок з аутоімунним тиреоїдитом і неплідністю за допомогою міжнародної анкети Fertility Quality of Life, виявлено, що при патології ЩЗ у таких жінок ЯЖ є гіршою у категоріях емоції, розум, тіло, соціальні стосунки, оцінка загального рівня ЯЖ [76,152]. Такі зміни психологічного стану автори пояснюють гормональним дисбалансом, а визначення ЯЖ рекомендують враховувати при виробленні оптимального індивідуального підходу до кожного випадку неплідності. Описано негативний вплив аутоімунних захворювань ЩЗ, що супроводжувалися СГТ на жіночу сексуальну функцію, провокуючи появу депресивних симптомів виявили [153].

У масштабному клінічному дослідженні Clinical Management of Thyroid Disease (2009) [154] показано, що головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту тиреоїдних гормонів, що проявляється пригніченим настроєм, вираженою депресією з відчуттям паніки, резистентністю до лікування антидепресантами. У хворих СГТ відзначали підвищену втомлюваність м'язів, міалгію. Безперечний патогенетичний зв'язок порушень функції ЩЗ з вегето-судинною патологією і розладами нервової системи виявлено і в інших дослідженнях [11,53,155,156,157] а наявність психологічних проблем у жінок з ГТ показано в роботі О. А. Варібрус (2015) [23]. За його даними, серед жінок з ГТ спостерігалися когнітивні варіанти поведінки у вигляді підвищеної власної самооцінки, проблемного самоаналізу та самоконтролю, побудови системи відносності проблем і релігійності та неадаптивні- розгубленість, ігнорування замирення. Серед пацієток з ГТ більшість становили особи, які використовували пасивну кооперацію як умовно-адаптивний механізм, а також

неадаптивні форми поведінки- самозвинувачення, пригнічення емоцій і покірність. Такий прояв, як агресивність при ГТ був відсутній, на відміну від пацієток з гіпертиреозом. Що стосується поведінкових форм, то при ГТ зменшуються такі прояви, як звернення, співробітництво та альтруїзм. Серед способів подолання стресу у пацієток з ГТ переважали відволікання, відступ, активне уникнення.

Отже, варіанти психічної діяльності у когнітивній, емоційній і поведінковій сферах за ступенями поділяються на: адаптивні, неадаптивні та умовно-адаптивні [158]. Адаптивні варіанти спрямовані на вирішення проблем, шляхи їх вирішення, підвищення самооцінки, самоконтролю, впевненість та позитивне усвідомлення власної цінності, можливість ефективно вирішувати складні життєві ситуації, будувати стосунки, шукати підтримку або надавати її іншим.

Неадаптивні механізми включають пасивні методи поведінки, що характеризуються відмовою від подолання труднощів через зневіру в собі, недооцінку складності проблеми, формування негативного емоційного стану, безнадії, пригнічення емоцій, або агресивністю до оточуючих.

Умовно-адаптивна поведінка визначається характером та вираженістю стресової ситуації та проявляється пошуком особливого шляху подолання труднощів, емоційним реагуванням для зменшення напруження, перекладанні відповідальності, тимчасовим виходом із ситуації через вживання психотропних речовин, алкоголю.

Доведена роль нейромедіаторів у нейроендокринній інтегративній функції нейронів, які регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза [159]. Гіпоталамус і стовбур мозку тісно взаємодіють із кортико-лімбічними структурами, забезпечуючи когнітивний мотиваційний і емоційний контроль за поведінкою [160,161]. Вивчено зв'язок мотиваційних розладів і психо-емоційного стану з порушеннями репродуктивної функції [162].

Серед проявів описано такі симптоми, як млявість, сонливість, брадикардію, гіперліпідемію, закрепи, затримка рідини. Порушення

репродуктивної функції у жінок посилюють негативний вплив дефіциту тиреоїдних гормонів на нейро-психологічний стан [66].

В дослідженні CTDS (Colorado Thyroid Disease Prevalence Study) [37] показано, що при СГТ у 28% випадків спостерігалася сухість шкіри, у 24%- погана пам'ять, у 22%- сповільнення мислення, у 22%- м'язова слабкість, у 18%- втомлюваність, у 8%- закрепи. Практично у всіх хворих відмічали нервово- психологічні порушення (депресія, порушення пам'яті, когнітивні розлади). Замісна терапія левотироксином на фоні зниження концентрації ТТГ зменшує нейро- психологічні прояви ГТ [163,164].

Емоції та їх прояви функціонально пов'язані з лімбічною системою [165]. Це система, яка включає нервово коло, в якому поєднані мигдалевидне тіло, гіпокамп, нова кора, середній мозок та гіпоталамус. Нейроендокринні зв'язки здійснюються через хімічні медіатори: моноаминами (ацетилхолін, катехоламіни, серотонін), нейропептидами (гіпоталамічні рилізінг-гормони, гіпофізарні гормони), які і формують особливості настрою і поведінки. Закономірно, що особливе місце в психологічних і нейроендокринних змінах відіграє дисбаланс моноамінів і нейропептидів у ЦНС [165,166,167]. У головному мозку виявлено велику кількість естрогенових рецепторів, які відіграють значну роль у функціонуванні нервових клітин, впливають на вищі мозкові функції, регулюючи життєдіяльність усього організму [168].

На думку деяких дослідників пригнічення репродуктивної функції в несприятливих умовах можна розглядати як корисний психо-нейроендокринний механізм обмеження розмноження в умовах, коли потенційна мати знаходиться під психоемоційним навантаженням , попереджуючи можливість негативного впливу навколишнього середовища на організм, виступаючи своєрідним ендогенним гіпоталамічним контрацептивом [150,151.169]. Просте усунення пошкоджуючих факторів не у всіх випадках відновлює фертильність.

Підсумовуючи наведені в даному розділі літературні дані, слід відмітити, що дослідження якомога більшої кількості компонентів здоров'я дасть змогу

оцінити форму порушень РЗ у жінок з СГТ і сформувати адекватний дизайн комплексної корекції цих порушень. В той же час, основна увага дослідників приділяється біологічному аспекту проблеми, хоча інші складові мало досліджені і практично не висвітлені в спеціальній літературі [170]. З іншого боку, аналіз літературних джерел, як вітчизняних, так і зарубіжних авторів показав, що більшість дослідників вивчали ГТ при конкретних захворюваннях репродуктивної системи, як от доброякісні новоутворення статевих органів і молочних залоз, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників і, особливо, неплідності. В той же час, гормональні взаємозв'язки між тиреоїдною і гіпофізарно-яєчникомовою системою в поєднанні з особливостями ехографічних характеристик органів малого тазу, захворюваннями репродуктивних органів, в тому числі ендокринного характеру у жінок репродуктивного віку з СГТ вивчено недостатньо. Мало вивченою є і якість життя у жінок з СГТ у взаємозв'язку з характером гормонального гомеостазу і клінічних проявів порушень репродуктивної системи та впливи різних методів лікування існуючих порушень, а також профілактика ймовірних зрушень в репродуктивній системі та психоемоційному і нейро-соматичному статусі.

Усе це і спонукало нас до виконання даної наукової роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Програма досліджень передбачала комплекс із загально- клінічного і гінекологічного обстежень, комплексу гормональних досліджень (тиреоїдної осі і гіпофізарно- яєчникового комплексу), визначення в крові АТПО, як основного предиктора формування і прогресування ГТ, сонографічні дослідження ЩЗ і органів малого тазу (матки і яєчників), оцінки ЯЖ за допомогою універсального опитувальника MOS SF-36 і математичної обробки одержаних даних.

Критерії включення жінок у дослідження:

- вік від 18 і до 45 років;
- гіпотиреоз;
- згода на проведення дослідження;
- відсутність загальних медичних та соціальних протипоказів до дослідження

Критерії невключення у дослідження:

- цукровий діабет;
- вагітність;
- онкологічні захворювання;
- психічні захворювання

Критерії виключення з дослідження:

- відмова пацієнтки на будь-якому етапі приймати участь у дослідженні.

Етичні аспекти роботи До початку проведення обстеження та лікувальних заходів усім хворим у доступній формі було роз'яснено методи, можливі ускладнення, потенційні користь і ризик запропонованого лікування, можливі очікувані результати. Хворих інформували, що під час лікування будуть використані удосконалені нами алгоритми профілактики порушень репродуктивного здоров'я при субклінічному гіпотиреозі. Збереження конфіденційності гарантувалося дослідником. Після письмової інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнтку включали в досліджувану групу.

Тобто, в процесі дослідження було дотримано морально-етичні норми і принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2010), Конвенції Ради Європи та законів України щодо дотримання прав людини.

Розроблена програма відповідає поставленій меті і завданням дослідження. Усі жінки спостерігались і лікувались на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру.

На *першому етапі* вивчено структуру загальної та гінекологічної захворюваності, стан тиреоїдної і репродуктивної системи та ЯЖ у жінок з СГТ та МГТ. Всього на першому етапі обстежено 178 жінок репродуктивного віку, з яких у 113 жінок мав місце СГТ (I група), а у 65- МГТ (II група). Проведено аналіз історій хвороби (форма O03/0) і амбулаторні карти (форма O25/0) а також заповнені пацієнтками бланки опитувальника MOS SF-36 , проводили оцінку загального і гінекологічного статусу.

В якості мети першого етапу послужила оцінка рівня загальної і гінекологічної захворюваності, ступінь коморбідності і ЯЖ у пацієток з різною вираженістю ГТ.

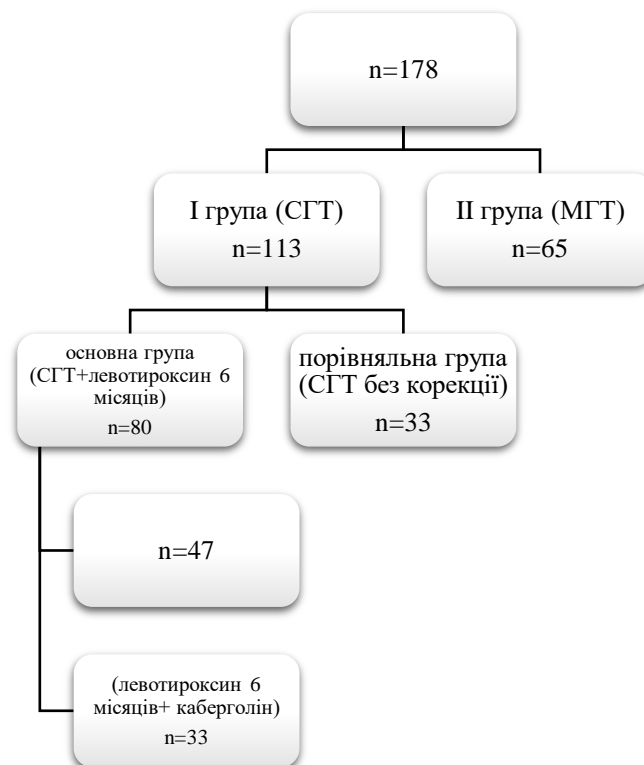
За результатами даного етапу нами було розроблено алгоритм лікувально-профілактичних заходів для жінок репродуктивного віку з СГТ при коморбідності як загальної, так і гінекологічної захворюваності та середніми показниками ЯЖ.

Другий етап. Враховуючи те, що ЩЗ займає одне з центральних місць в регуляції всіх, без винятку, функцій організму, а дефіцит тиреоїдних гормонів уже при СГТ супроводжується серйозними змінами як у репродуктивній системі, так і у всьому організмі, спричиняючи зниження ЯЖ, корекція тиреоїдного гомеостазу застосована як основний метод зниження захворюваності і покращення ЯЖ.

На цьому етапі нами обстежено 113 жінок репродуктивного віку з СГТ, з них у 80 жінок основної групи проведено лікування левотироксином впродовж 6 місяців, а 33 жінки від такого лікування відмовились, що дало нам змогу сформуванати групу порівняння.

Після означеного терміну проведено повторне обстеження жінок, за результатами якого нормалізація або значне покращення загального стану, тиреоїдного та гінекологічного гомеостазу і ЯЖ констатовано у 47 жінок.

У 33 жінок такого покращення не відбулося на фоні збереження лабораторних ознак гіперпролактинемії і їм проведено лікувально-профілактичні заходи, які і склали *третьої етап*. На цьому етапі жінкам, після погодження з ендокринологом, продовжено замісну терапію левотироксином до 12 місяців. Оцінку клінічних проявів, гормональні і ехографічні дослідження здійснювали через 9 і 12 місяців загального терміну лікування. В цей же час оцінювали і ЯЖ. Паралельно із проведенням замісної терапії проводили корекцію гіперпролактинемії, за допомогою агоніста дофамінових рецепторів-карберголіну.



Використовували наступні методи дослідження: загальноклінічні, гормональні, ультразвукові, соціологічні- анкетування опитувальником MOS SF-36, статистичні.

Загальноклінічні методи дослідження. При первинному огляді вивчали амбулаторні карти пацієток, звертаючи увагу на вік хворих, тривалість гіпотиреозу з моменту його виявлення, характер роботи (наявність стресіндукуючих факторів- роботи в нічний час, психо- емоційні чинники), фіксували скарги жінок на гінекологічні захворювання, їх тривалість, характер проведеного лікування та його результат. Вияснювали відомості про вагітності, їх перебіг та результат.

Екстрагенітальні захворювання оцінювали за результатами анамнезу, записів в амбулаторній карті та результатів інструментальних обстежень (ЕКГ).

Після детального збору анамнезу і вивчення первинної медичної документації приступали до оцінки стану репродуктивних органів і молочних залоз, керуючись затвердженими протоколами МОЗ України.

Всім жінкам проводилось контрольне зважування та вимірювання зросту.

Отримані дані фіксували в спеціальному журналі в окремі, визначені нами графи. Усі жінки консультувались ендокринологом, а дехто, при необхідності, іншими суміжними фахівцями.

Гормональні методи дослідження. Забір крові для гормональних досліджень здійснювали шляхом пункції ліктьової вени зранку, натще, в проміжку між 8.00 та 10.00 годинами. Для визначення гормонів гіпофізарно-яєчничкової осі кров отримували в період з 5-го по 9-й день менструального циклу, за виключенням випадків тривалої аменореї, коли визначення гормонів проводили одразу після першого звернення пацієток, а в подальшому, через 6, 9 та 12 місяців спостереження та лікування.

Рівень гормонів тиреоїдної системи (ТТГ та T_4) та АТПО визначали методом електрохемілюмінесценції на аналізаторі Cobas E 411 Roche Diagnostics GmbH (Швейцарія), на цьому ж аналізаторі визначали і концентрацію в крові гормонів гіпофізарно-яєчничкової осі (ПРЛ, ФСГ, ЛГ, П, E_2) визначали за допомогою стандартних наборів реактивів згідно інструкцій фірми- виробника. Як нормативні, використовували для порівняння середні референтні дані, отримані у здорових жінок репродуктивного віку [11,100].

Ультразвукові методи дослідження. УЗД органів малого тазу і ЩЗ здійснювали за допомогою апарата Philips HD-11 XE.

Під час соноскопії ЩЗ вимірювали довжину, товщину та передньо- задній розмір кожної долі, ширину перешийка [171, 172]. Вимірювали окремо об'єми правої та лівої долі за формулою:

$$\text{об'єм долі (см}^3\text{)} = \text{товщина (см)} * \text{ширина (см)} * \text{довжина (см)} * 0,479.$$

Додавши значення об'ємів кожної з двох долей ЩЗ отримували загальний об'єм ЩЗ, її загальну ехогенність і однорідність, наявність включень, їх характер, кількість та ехогенну щільність.

УЗД органів малого тазу здійснювали на 5- 9 день МЦ шляхом серійних поздовжніх та поперечних сканувань вищевказаним апаратом з використанням лінійного (трансабдомінальний метод) та вагінального датчиків з частотою 3,5 і 6,5 мГц. Для кращої візуалізації дослідження трансабдомінальним шляхом проводили при наповненому сечовому міхурі у положенні хворої на спині.

Під час УЗД оцінювали структуру матки, наявність вузлів, вогнищевих включень та структуру ендометрію. Наступним етапом проводилось вимірювання довжини, ширини та передньо- заднього розміру (товщини) тіла матки і товщина ендометрію.

Під час оглядової соноскопії яєчників звертали увагу на їх розташування, структуру, кількість і розміри антральних фолікулів, присутність домінантного фолікула, наявність периферичних структур зі зміненою ехогенністю (дрібнокістозних структур) в одному зрізі, візуалізацію капсули яєчника, наявність об'ємних утворень (кісти, кістоми тощо). Після цього вимірювали довжину, ширину і товщину кожного яєчника і вираховували його об'єм за формулою [62]:

$$\text{Об'єм яєчника (см}^3\text{)} = 0,523 \times \text{довжина (см)} \times \text{ширина (см)} \times \text{товщина (см)}$$

Отримавши величини об'ємів для кожного яєчника вираховували їх середнє арифметичне значення для кожної жінки за формулою:

$$\text{Середній об'єм яєчника (см}^3\text{)} = \frac{\text{об'єм правого яєчника (см}^3\text{)} + \text{об'єм лівого яєчника (см}^3\text{)}}{2}$$

Анкетування опитувальником MOS SF-36. Нами використано форму оцінки ЯЖ MOS SF-36, що був розроблений за результатами масштабного дослідження, проведеного у США наприкінці 80-х років минулого сторіччя [145]. Даний опитувальник відноситься до загальних неспецифічних опитувальників і широко використовується в США і країнах Європи та адаптований в Україні [173]. Такий вибір був, в першу чергу, обумовлений його універсальністю: відсутністю залежності від захворювань, статевих, вікових особливостей і специфіки того чи іншого лікування, що приймає людина.

36 пунктів опитувальника складають 11 розділів і згруповані у 8 шкал, а результати подаються в балах, причому, більш висока оцінка свідчить про вищу якість життя (Додаток 1).

8 шкал, кожна з яких характеризує якість життя за окремими складовими є наступними:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning- PF)- відображає ступінь, в якій фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення важкостей і т. д.).

2. Рольове фізичне функціонування (Role- Physical Functioning- RP)- вплив фізичного стану на повсякденну діяльність (роботу, повсякденні обов'язки).

3. Інтенсивність болю (Body Pain- BP)- вплив болі на здатність займатись повсякденною діяльністю вдома та поза ним.

4. Загальне здоров'я (General Health- GH)- оцінка хворою стану свого здоров'я в даний час і перспектив лікування.

5. Життєва активність (Vitality- VT)- передбачає власну оцінку своїх сил і енергії.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning- SF)- визначає ступінь обмеження соціальної активності, обумовлене фізичним або емоційним станом.

7. Рольове емоційне функціонування (Role- Emotional- RE)- передбачає оцінку ступеня, до якого емоційний стан затруднює виконання повсякденної роботи.

8. Психічне здоров'я (Mental Health- МН)- характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій. Низькі показники свідчать про психологічне неблагополуччя.

Крім того, опитувальник дає змогу оцінити загальний компонент фізичного здоров'я та загальний компонент психічного здоров'я.

Методика підрахунку балів за кожною шкалою, а також для визначення фізичного і психічного компонентів здоров'я представлена у додатку 2. Підрахунок балів проведено за допомогою NBS Calculator (<http://www.sf-36.org/nbscalc/index.shtml>) (Методика підготовлена компанією Евіденс).

Значення кожної шкали може змінюватися від 0 до 100. Показник 0- 20 балів розцінюється як низький, 21- 40 балів- знижений, 41- 60 балів- середній, 61-80 балів- підвищений, 81- 100 балів- високий.

Статистичні методи дослідження проведені за загальноприйнятими методиками [174]. Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Для виконання описової (дискриптивної) статистики вираховували середнє арифметичне значення, середньої похибки середньої величини, стандартне відхилення, максимальне та мінімальне значення. Для оцінки вірогідних розбіжностей відносних показників обчислювали критерій узгодженості Пірсона χ^2 . Достовірність даних оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Нульову гіпотезу рівності змінних відкидали при $p < 0,05$. Аналіз даних проводився з використанням додатку Microsoft Office Excel 2010, пакетів статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 22.

РОЗДІЛ 3

ЗМІНИ В ТИРЕОЇДНІЙ ТА РЕПРОДУКТИВНІЙ СИСТЕМАХ І ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ З СУБКЛІНІЧНИМ ТА МАНІФЕСТНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

3.1. Стан тиреоїдної системи і екстрагенітальна захворюваність у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу.

У даному підрозділі представлені результати аналізу історій хвороб (форма О03/0) і амбулаторних карт (форма О25/0) у 178 жінок репродуктивного віку, які спостерігалися і проходили лікування у Київському міському клінічному ендокринологічному центрі за період з 2012 по 2017 роки включно. З них у 113 жінок мав місце СГТ, а у 65- МГТ, відповідно I і II групи.

Вік жінок коливався від 23 до 35 років, склавши в середньому $27,93 \pm 0,96$ років у I групі, що статистично не відрізнявся від середнього віку у жінок II групи- $28,61 \pm 1,02$ роки ($p > 0,05$).

Тривалість ГТ (з моменту його виявлення) склала в середньому $4,1 \pm 0,8$ років у I групі і $5,9 \pm 1,3$ роки у II групі, що є статистично недостовірною різницею ($p > 0,005$) і співвідноситься з даними інших авторів [175,176].

Порівняння між групами виявило достовірно вищу масу тіла у жінок II групи і відсутність достовірної різниці між групами щодо зросту, табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Середні показники маси тіла і зросту у жінок обстежуваних груп, ($M \pm m$)

Показник	I група, n=113	II група, n=65
Маса тіла, (кг)	$65,11 \pm 2,4^*$	$74,8 \pm 3,1^*$
Зріст, (см)	$164,2 \pm 1,7$	$165,3 \pm 1,9$

Примітки: *- $p < 0,05$

Підвищення ваги тіла при ГТ пов'язане з порушенням жирового обміну на фоні дефіциту тиреоїдних гормонів виявили і інші дослідники [19,176].

Аналізуючи анамнестичні дані про наявність ендокринопатій і, в першу чергу, захворювань ЩЗ у найближчих родичів, нами відмічено спадкову обтяженість у кожної четвертої жінки з СГТ та у більш, ніж половини жінок з МГТ (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Спадкова схильність до захворювань щитоподібної залози (абс. ч., %)

Групи пацієнток	Кількість	Частота (%)
I група, n= 113	28	24,8
II група, n= 65	33	50,8

Отримані нами дані не суперечать раніше опублікованим результатам досліджень [154], що підтверджують наявність спадкових факторів у виникненні гіпотиреоїдної патології.

Не дивлячись на те, що є деякі автори [177] заперечують вплив виробничих факторів на захворюваність ГТ і прогресування СГТ у МГТ, нам видалось цікавим прослідкувати, чи існує взаємозв'язок між стресіндукуючими умовами праці, а саме роботою в нічний час та у адміністративно-управлінському апараті підприємств і установ на вираженість ГТ у жінок репродуктивного віку.

Отримані дані показують, що питома вага жінок, які працюють в нічний час в 3 рази, а в адміністративно-управлінському апараті- в 2,5 разів вища при МГТ, ніж при СГТ, що може опосередковано свідчити про певні впливи умов праці на прогресування ГТ, табл.3. 3.

Таблиця 3.3

Розподіл жінок репродуктивного віку зі стресіндукуючими умовами праці при різній вираженості гіпотиреозу (абс. ч., %)

Характер умов праці	I група, n=113	II група, n= 65
Робота в нічний час	12 (10,6)	21 (32,3)
Адміністративно-управлінська діяльність	18 (15,9)	26 (40,0)

Для оцінки стану ЩЗ при СГТ та МГТ визначали рівні в крові ТТГ і Т₄, а також АТПО, як основного предиктора прогресування ГТ [38,80,81] (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Рівень гормонів гіпофізарно- тиреоїдної осі та антитіл до тиреопероксидази у жінок досліджуваних груп, (M±m)

Концентрація в крові	I група, n= 113	II група, n=65
ТТГ, мМО/мл	2,98± 0,32*	25,02± 4,6
T ₄ , нг/мл	1,12± 0,21*	0,46± 0,18
АТПО, ОД/мл	23,4± 3,9*	300,4± 14,1

Примітки: *- p <0,001

Наведені в таблиці дані показують, що у жінок I групи з СГТ вміст у крові T₄ достовірно перевищує показник вмісту гормону у жінок II групи з МГТ (p<0,001), а рівень ТТГ в обох групах був значно вищим за верхню межу референтних значень у здорових людей [3,18,19]. Причому, у пацієток з МГТ показник рівня ТТГ більше, ніж у 8 разів перевищував аналогічний показник у жінок з СГТ.

Підвищення титру АТПО у жінок II групи більше, ніж у 14 разів, в порівнянні із жінками I групи, свідчить про наявність аутоімунних механізмів як у розвитку СГТ, так і в його прогресуванні в МГТ, на що вказують і дані інших авторів [38,80,81,175,178].

УЗД ЩЗ, проведене у жінок I групи, тільки у 8 випадках (7,1%) виявило структурні зміни у залозі. Натомість, у всіх обстежених жінок II групи з МГТ виявлено ті чи інші ехографічні структурні зміни паренхіми залози, що за вираженістю значно перевищували показники у жінок з СГТ (табл. 3.5).

Якщо у жінок I групи з СГТ ехографічні структурні зміни в ЩЗ при скануванні займали не більше 15% поля зору, то у жінок II групи з МГТ зміни поширювались на майже 70% поля зору, що у майже 5 разів більше, ніж у жінок з СГТ. Виявлені нами структурні зміни в ЩЗ співвідносяться з отриманими лабораторними характеристиками аутоімунізації у вигляді значного перевищення титрів АТПО у жінок з МГТ, як маркера аутоімунного тиреоїдиту (АІТ).

Таблиця 3.5

Характер структурних змін щитоподібної залози у обстежених жінок
(абс. ч., %)

Структурні зміни у щитоподібній залозі	I група, n=113	II група n= 65
Загальна кількість жінок	8 (7,1)	65 (100)
Знижена ехогенність	3 (2,7)	4 (6,2)
Ехогенна неоднорідність	5 (4,4)	9 (13,8)
Вогнищеві зміни	-	21 (32,3)
Дифузні зміни	-	25 (38,5)
Кістозні утворення	-	6 (9,2)

Сучасні літературні дані свідчать, що сумарний об'єм нормальної ЩЗ (об'єм лівої долі+ об'єм правої долі без врахування розмірів перешийка) складає приблизно 18 см³ [7,18,19].

Результати вимірів об'єму ЩЗ та ширини перешийка ЩЗ при УЗД у жінок репродуктивного віку при СГТ та МГТ, отримані нами, представлені у таблиці 3. 6.

Таблиця 3. 6

Середні розміри щитоподібної залози у обстежених жінок за даними ультразвукового дослідження, (M±m)

Розміри щитоподібної залози, см	I група, n= 113	II група, n= 65
Сумарний об'єм правої і лівої долі ЩЗ, см ³	16,6± 1,6*	11,3± 1,8
Ширина перешийка, см	0,87± 0,2**	0,36± 0,1

Примітки: *- p<0,05, **- p<0,001

Результати обстеження свідчать, що вже при СГТ спостерігалися ознаки помірної гіпоплазії ЩЗ і зменшення лінійних розмірів перешийку залози. Показники вимірів органу у жінок з МГТ свідчать про поглиблення проявів гіпоплазії (зміни в об'ємі долей ЩЗ) (p<0,001). Цікаво, що зменшення об'єму ЩЗ відбувається в більшій мірі за рахунок правої долі: при СГТ різниця в об'ємі

склала 20%; у жінок з МГТ різниця між об'ємами правої і лівої долі ЩЗ склала 8,7%. Наші дані співвідносяться з раніше отриманими результатами [171,172].

Істотним фактором ризику і несприятливим фактором для функціонування жіночої статевої системи є наявність супутньої екстрагенітальної патології. Навіть незначний дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до поглиблення метаболічних розладів у всіх органах і системах організму [19]. Подальше прогресування дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі поглиблює серйозні метаболічні і структурно- функціональні порушення у всіх без винятку тканинах, органах і системах [18,19], що в сучасній літературі означається терміном “коморбідність”. Недостатність тиреоїдних гормонів реалізується на клітинних і молекулярних рівнях усіх органів і систем організму [35].

В результаті аналізу наявності екстрагенітальної патології у жінок з СГТ і МГТ отримані наступні дані (табл. 3. 7).

Таблиця 3. 7

Питома вага екстрагенітальної патології серед жінок з різною вираженістю гіпотиреозу (абс. ч., %)

Соматичні захворювання	I група, n= 113	II група, n= 65
Серцево-судинна система	18 (15,9)	22 (33,8)
Нервова система	27 (23,9)	36 (55,4)
Шлунково-кишковий тракт	7 (6,2)	15 (23,1)
Сечовидільна система	3 (2,7)	6 (9,2)
Поєднана патологія	4 (3,5)	25 (38,5)
Захворювання очей	5 (4,4)	11 (16,9)

За результатами аналізу нами виявлено, що у 56 жінок з СГТ (49,6%) мали місце ті чи інші патологічні прояви в органах і системах поза ЩЗ та статевими органами. Водночас, у всіх жінок з МГТ виявлено патологічні стани в різних органах і системах, причому майже в кожному шостому випадку спостерігалось поєднання захворювань в різних органах і системах, що майже у 2 рази більше, ніж у жінок з СГТ.

Поглиблене вивчення характеру змін в серцево- судинній системі за даними анамнезу, ЕКГ- обстеження та поглибленого обстеження пацієнок кардіоревматологами у жінок з СГТ та МГТ, показало наступні результати (табл. 3. 8).

Таблиця 3. 8

Характер уражень серцево- судинної системи у досліджуваних жінок
(абс. ч., %)

Характер проявів захворювань серцево-судинної системи	I група, n= 113	II група, n= 65
Порушення Електропровідності міокарду	11 (9,7)	17 (26,2)
Порушення реполяризації міокарду	2 (1,8)	6 (9,2)
Ознаки міокардіодистрофії	7 (6,2)	14
Дисметаболический кардіосклероз	13 (11,5)	15 (23,1)
Дифузні зміни міокарду	14 (12,4)	19 (29,2)
Стійка гіпертонія	1 (0,9)	3 (2,7)
Прояви генералізованої ангіопатії	4 (3,5)	7 (6,2)
Варикозна хвороба	2 (1,8)	8 (7,1)
Проплапс мітрального клапану	1 (0,9)	5 (4,4)
Набряки	1 (0,9)	4 (6,2)

Отримані нами дані показують, що вже при СГТ у жінок репродуктивного віку спостерігаються патологічні зміни в серцево-судинній системі, які значно поглиблюються у жінок з МГТ, тобто, при прогресуванні гіпотиреозу. Це підтверджується і опублікованими даними досліджень як вітчизняних, так і зарубіжних авторів [3,4,7,18,19,179].

Загальна кількість жінок, у яких виявлена різноманітна симптоматика порушень у позатиреоїдних соматичних сферах та їх питома вага в групі з СГТ і в групі з МГТ приведена у таблиці 3. 9.

Таблиця 3. 9

Питома вага жінок з соматичними позатиреоїдними розладами (абс.ч, %)

	I група, n= 113	II група, n= 65
Загальна кількість жінок	95 (84,1)	65 (100)
Загальна кількість жінок з ураженнями 2-х і більше систем	93 (82,3)	65 (100)

Патологічні стани у нейросоматичній сфері у жінок з СГТ, і, особливо, з МГТ проявлялися різноманітними симптомами (табл. 3. 10).

Таблиця 3. 10

Нейро-соматичні і психологічні розлади у досліджуваних жінок (абс.ч., %)

Характер розладів	I група, n= 113	II група, n= 65
1	2	
Метаболічна енцефалопатія	23 (20,4)	38 (58,5)
Соматоморфна дисфункція	44 (38,9)	46 (70,8)
Астено-невротичний синдром	49 (43,4)	41 (63,1)
Біль в суглобах і м'язах	4 (3,5)	8 (12,3)
Загальна слабкість	51 (45,1)	39 (60,0)
Втомлюваність	11 (9,7)	18 (27,7)
Головокружіння	5 (4,4)	9 (13,8)

Продовження таблиці 3.10

1	2	3
Головний біль	26 (23,0)	31 (47,7)
Сонливість	17 (15,0)	15 (23,1)
Тривога, роздратованість, емоційна лабільність	4 (3,5)	8 (12,3)
Погіршення пам'яті	3 (2,7)	5 (7,7)
Остеохондроз шийного відділу хребта	2 (1,8)	6 (9,2)
Полірадикулоневрит	2 (1,8)	5 (7,7)
Закрепи	3 (2,7)	11 (16,9)
Випадіння волосся	2 (1,8)	5 (7,7)
Сухість шкіри	49 (43,4)	33 (50,8)

Зміни в нейросоматичній і психологічній сфері при ГТ, як вітчизнаними, так і зарубіжними авторами, розцінюються як облігатні симптоми перебігу тиреоїдної гіпофункції [23,76,180,181,182], що і обумовлює необхідність оцінки медико- психологічних аспектів в комплексі з маніфестаціями в репродуктивній сфері.

Серед проявів патологічних станів з боку шлунково- кишкового тракту у жінок I групи спостерігалися явища гастродуоденіту у 1 жінки (0,9%), хронічного панкреатиту теж у 1 (0,9%) жінки, холециститу і ангіохоліту у 5 жінок (4,4%). Натомість, у жінок II групи з МГТ, прояви гастродуоденіту виявлено в 5 разів частіше (3 випадки- 4,6%), хронічного панкреатиту- в 7 разів частіше (4- 6,2%), а холециститу і ангіохоліту- в 3 рази (8- 12,3%) частіше, ніж у жінок I групи, що співвідноситься з даними про вплив ГТ на дисфункцію шлунково- кишкового тракту, виявленому в зарубіжних дослідженнях останніх років [21].

Серед захворювань сечовидільної системи у жінок I групи зафіксовано хронічний пієлонефрит у 2 жінок (1,8%) і хронічний цистит у 1 жінки (0,9%).

Натомість, у жінок II групи з МГТ усі 6 випадків виявленої патології сечовидільної системи діагностовані як хронічний пієлонефрит.

Якщо серед 5 випадків захворювань очей у жінок I групи у 4 випадках (3,5%) виявлено ознаки міопії легкого та середнього ступеня, а у 1 жінки (0,9%) - початкові прояви дисметаболическої ретинопатії, то у жінок II групи - у 8 випадках (12,3%) діагностовано ускладнену міопію високого ступеня з розвитком ангіопатії сітківки, а у 3 жінок (4,6%) - початкові прояви ранньої катаракти.

Високий рівень екстрагенітальної патології у жінок з ГТ супроводжувався розвитком анемії середнього ступеня важкості у 4 жінок (3,4%) з СГТ і у 7 жінок (10,8%) з МГТ, що більше, ніж в 3 рази частіше.

Висновки.

Результати аналізу отриманих даних показують, що у жінок репродуктивного віку на тлі СГТ (I група) на фоні підвищеного вмісту в крові рівня ТТГ, нормального вмісту T_4 виявлено ехографічні прояви помірної гіпоплазії ЩЗ та у 7,1% жінок - ознаки початкових структурних змін в залозі у вигляді ехогенної неоднорідності і зниженої ехогенності. Майже у половини жінок (49,6%) даної групи виявлені екстрагенітальні патологічні прояви, в першу чергу в серцево-судинній системі (15,9%), нервовій системі (23,9%) і шлунково-кишковому комплексі (6,2%), а також з боку сечовидільної системи (2,7%) і захворювання очей (4,4%).

З прогресуванням ГТ, у жінок II групи з МГТ, з підвищенням вмісту ТТГ в крові і зниженням рівня T_4 , спостерігається поглиблення ехографічних проявів гіпоплазії ЩЗ та структурних змін залози у всіх обстежених пацієнток, що супроводжувалося наявністю екстрагенітальних захворювань у 100% обстежених, причому, зі збільшенням ступеня їх важкості.

Тому, наступним кроком у нашому дослідженні стало вивчення рівня патології репродуктивної системи і порушень МЦ у жінок з СГТ та МГТ.

3.2. Гінекологічна захворюваність та характер порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпофункції щитоподібної залози

Вивчення анамнестичних даних у жінок з СГТ та МГТ показало, що середній вік настання менархе у пацієток I групи склав $13,3 \pm 0,5$ років, що статистично достовірно раніше, ніж у пацієток II групи- $14,9 \pm 0,6$ років ($p < 0,05$). Отримані дані можуть свідчити про порушення в системах регуляції МЦ уже в пубертатному періоді у жінок з МГТ, на що вказують і дослідження інших авторів [16,57].

Загальна частота порушень менструального циклу різного характеру показана на рисунку 3.1

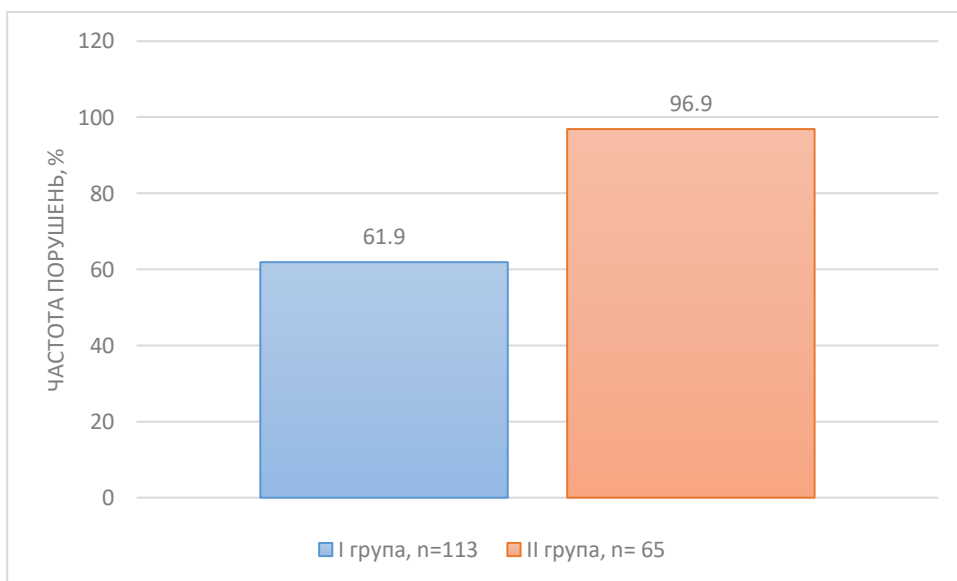


Рисунок 3.1. Частота порушень менструального циклу у жінок досліджуваних груп (%)

Порівнюючи частоту різноманітних порушень МЦ у жінок репродуктивного віку при СГТ і МГТ ми отримали наступні дані (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Розподіл частоти порушень менструального циклу у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу (абс.ч., %)

Характер порушень менструального циклу	I група, n= 113	II група, n= 65
Опсоменорея	21 (18,6)	12 (18,5)
Олігоменорея	19 (16,8)	14 (21,5)
Аменорея	10 (8,8)	16 (24,6)
Дисменорея	13 (11,5)	10 (13,4)
Менорагія	4 (3,5)	6 (9,2)
Метрорагія	3 (2,7)	5 (7,7)

Наведені дані свідчать, що частота порушень МЦ серед жінок з СГТ спостерігалася більш, ніж у 1,5 рази рідше, ніж серед жінок з МГТ. Частота опсоменореї у жінок I і II групи не відрізнялася, а питома вага випадків олігоменореї у жінок з МГТ була на 28% вищою, ніж у жінок з СГТ. Що стосується частоти дисменореї, то у жінок II групи даний показник був тільки незначно вищим в порівнянні із показниками в I групі.

Питома вага таких порушень МЦ, як аменорея серед жінок з МГТ в 2,8 разів вища, ніж серед жінок з СГТ, менорагії- в 2,6 разів, метрорагії- в 2,8 разів вища в II групі в порівнянні з показниками в I групі.

Функціональні порушення МЦ у жінок з гіпотиреоїдними станами різного ступеня вираженості серед пацієнток обстежених груп проявлялися на фоні органічних гінекологічних захворювань (рис. 3.2), (табл. 3.12).

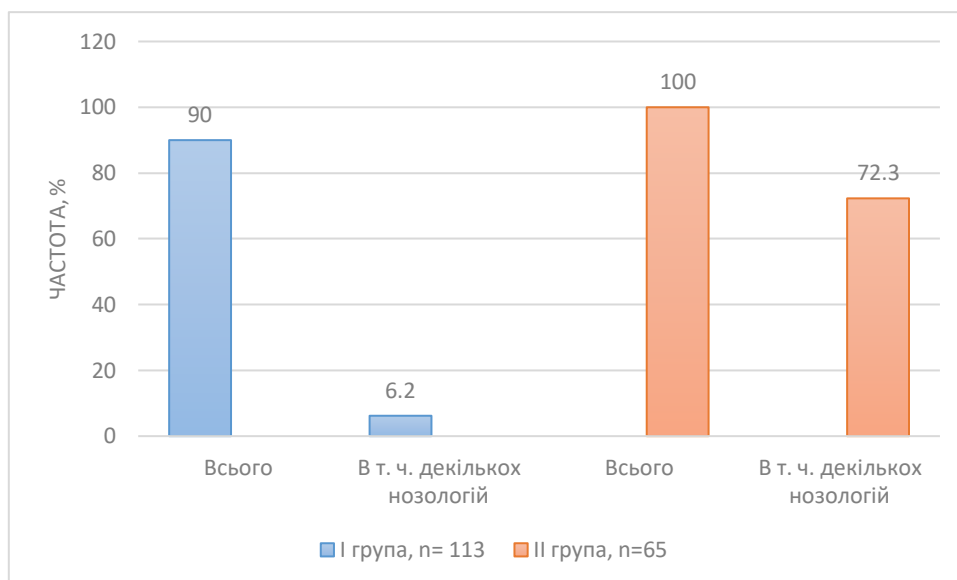


Рисунок 3.2. Питома вага жінок з гінекологічною патологією

Таблиця 3.12

Частота гінекологічних захворювань у обстежених жінок (абс.ч.,%)

Гінекологічні захворювання	I група, n= 113	II група, n= 65
Лейоміома	5 (4,4)	4 (6,2)
Аденоміоз	6 (5,3)	5 (7,7)
Ендометриоз	17 (15,0)	15 (23,1)
Кістозні новоутворення яєчників	3 (2,7)	3 (4,6)
СПКЯ	20 (17,7)	16 (24,6)
Хронічний сальпінгофорит	7 (6,2)	8 (13,3)
Ерозія (екропіон) шийки матки	2 (1,8)	3 (4,6)
Мастодинія	19 (16,8)	21 (32,3)
Кістозна хвороба молочних залоз	15 (13,3)	17 (21,2)
Дисплазія шийки матки	7 (6,2)	8 (13,3)
Залозисто-кістозна гіперплазія ендометрію	5 (4,4)	7 (10,8)
Гірсутизм	4 (3,5)	3 (4,6)
Вагініт	2 (1,8)	2 (3,1)

Отримані дані свідчать, що кількість жінок з гінекологічними захворюваннями з МГТ більше, ніж на 32% вища, ніж при СГТ, а кількість жінок, у яких виявлено 2 і більше нозологій гінекологічних захворювань в II групі більша, ніж у 2,5 рази в порівнянні з пацієнтками I групи. В групі жінок з МГТ суттєво вищим були показники частоти ендометріозу- більше ніж у 1,5 рази, СПКЯ- в 1,4 рази, хронічних запальних захворювань додатків матки- більш, ніж у 2 рази, так само, як і частота виявлення ерозії шийки матки, а також дисплазії шийки матки, підтвердженої кольпоскопічно та цитологічно і залозисто- кістозної гіперплазії ендометрію (за даними патогістологічного дослідження отриманого матеріалу при внутрішньоматковому втручанні).

Частота лейоміоми матки і аденоміозу при МГТ була несуттєво вищою, ніж у жінок з СГТ. Рівні мастопатії та мастодинії у жінок з СГТ, які у жінок з МГТ вищі відповідно в 1,6 та 1,9 разів, можуть негативно впливати на психологічний стан і працездатність пацієнток.

Більш ніж у 3 рази більше жінок II групи перенесли оперативні втручання з приводу порушеної трубної вагітності в порівнянні з жінками I групи (відповідно 6- 9,2% і 3- 2,7%) та у 2 рази- з приводу апоплексії яєчника (5 жінок- 7,7% в II групі і 4 жінки- 3,5% в I групі). Крім того, у 2 жінок II групи (1,8%) в анамнезі мало місце видалення об'ємних кістозних новоутворів яєчника (цистектомія та оваріоектомія).

Виявлені порушення МЦ і гінекологічна захворюваність свідчать, що СГТ у жінок репродуктивного віку є своєрідним фоном для прогресування серйозних патологічних станів в репродуктивних органах у вигляді як функціональних, так і органічних проявів. У жінок з МГТ дисбаланс у РС поглиблюється як за частотою, так і за ступенем вираженості.

Значна частота як екстрагенітальної патології, так і патологічних станів РС уже при СГТ, і, особливо, при МГТ, можуть мати спільні патогенетичні ланки у формуванні як безпосередньо, так і опосередковано. Така взаємозалежність у сучасній літературі означена як коморбідність, яка визнана загальносвітовою проблемою сучасної медицини, а її дослідження є одним з найважливіших

шляхів удосконалення персоніфікованого лікування пацієнтів з поєднаною патологією для попередження масштабних соціально- економічних наслідків популяційного характеру. Водночас, в англомовній літературі за наявності 3-х і більше захворювань різних органів і систем застосовують термін “мультиморбідність” [24].

В аспекті коморбідності актуалізується потреба в поглибленому вивченні СГТ, частота якого на популяційному рівні постійно збільшується [3,7,179].

Аналізуючи частоту штучного та самовільного переривання вагітності, тобто незавершеної фертильності і безпліддя у жінок досліджуваних груп, ми отримали наступні дані, табл. 3.13):

Таблиця 3. 13

Питома вага випадків незавершеної фертильності і безпліддя у жінок досліджуваних груп (абс.ч., %)

Показники фертильності	I група, n= 113	II група, n= 65
Артифіціальні аборти:		
- 0	109 (96,4)	63 (96,9)
- 1	3 (2,7)	2 (3,1)
- 2 і більше	1 (0,8)	-
Самовільні аборти:		
- 0	103 (91,2)	56 (86,2)
- 1	6 (5,3)	5 (7,7)
- 2 і більше	4 (3,5)	4 (6,1)
Неплідність	11 (9,7)	13 (20,0)

Наведені в таблиці 3.13 дані не свідчать про суттєву різницю у частоті як артефіціальних, так і самовільних абортів у жінок репродуктивного віку з СГТ та МГТ. Що стосується питомої ваги випадків безпліддя, то у жінок з МГТ вона більш, ніж у 2 рази вища, ніж у жінок з СГТ і даний показник цілком можна пояснити високими рівнями як екстрагенітальної, так і генітальної захворюваності серед жінок II групи.

Результати аналізу частоти пологів наведені в табл. 3.14.

Таблиця 3. 14

Паритет пологів у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу (абс. ч., %)

Паритет пологів	I група, n= 113	II група, n= 65
- 0	102 (90,3)	61 (93,8)
- 1	8 (7,1)	3 (4,6)
- 2 і більше	3 (2,6)	1 (1,5)

У жінок з МГТ в 1,04 рази вища питома вага жінок, які жодного разу не народжували, що є логічним, виходячи з більш високої частоти безпліддя у таких жінок. Водночас, в II групі, питома вага жінок з одними пологами в анамнезі більш, ніж в 1,5 рази нижча, а двома і більше- майже у 2 рази нижча в порівнянні з жінками I групи.

Висновки.

На підставі аналізу гінекологічної захворюваності серед жінок обстежуваних груп, нами виявлено, що загалом у 61,9% жінок I групи виявлено порушення оваріально-менструального циклу. Зокрема, олігоменорея- у 16,8% жінок, опсоменорея- у 18,6%, аменорея- у 8,8%, менорагія- у 3,5%, метрорагія- у 2,7%. Серед жінок II групи частота таких порушень досягла 96,9%.

Що стосується органічних гінекологічних порушень, то, згідно отриманих нами даних, їх частота серед жінок з СГТ досягла 90%, в тому числі пацієток з 2-ма та більше нозологіями- 6,2%. Так, лейоміома матки виявлена у 4,4% випадків, ендометріоз- в 15% (аденоміоз- 5,3%), кістозні новоутворення яєчників-2,7%, СПКЯ- 17,7%, кістозна хвороба молочних залоз- 13,3%, мастодія- 16,8%, дисплазія шийки матки- 6,2%, гіперплазія ендометрію- 4,4%, хронічний сальпінгофорит- 6,2%. Неплідність діагностовано у 9,7% жінок I групи, та у 20% жінок II групи.

Висока коморбідність у жінок з СГТ і вкрай висока у жінок з МГТ спонукала нас вивчити стан гормонального гомеостазу в системі гіпофіз-

яєчники і ехографічну структуру органів малого тазу у жінок з різною вираженістю гіпотиреоїдного стану.

3.3. Ехографічна картина органів малого тазу і характер гормонального статусу у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпотиреозу

Ехографічні та гормональні дослідження на 5-9 день менструального циклу проведено у 178 жінок, з них у 113 мав місце СГТ, а у 65- МГТ (відповідно I і II групи). Середній вік обстежених склав $28,1 \pm 0,9$ років в I і $28,8 \pm 1,1$ роки у II групі ($p > 0,05$). За питомою вагою екстрагенітальної патології, гінекологічних захворювань і характеру порушень МЦ жінки обох груп розподілились в межах статистичної похибки співвідношення, відображеного в підрозділах 3. 1 та 3. 2.

При УЗ- обстеженні матки середні лінійні розміри органу і товщина ендометрію виявилися наступними, табл. 3.15:

Таблиця 3.15

Лінійні розміри матки та товщина ендометрію у жінок обстежуваних груп ($M \pm m$)

		I група, n= 113	II група, n= 65
Розміри матки, мм	ширина	$56 \pm 1,4^*$	$50 \pm 1,7$
	довжина	$68 \pm 1,6^{**}$	$60 \pm 1,9$
	передньо-задній	$40 \pm 1,7^*$	$34 \pm 1,6$
Товщина ендометрію, мм		$9,4 \pm 0,3^{**}$	$7,1 \pm 0,4$

Примітки: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Приведені дані показують, що при СГТ у жінок нами відмічено зменшення лінійних розмірів матки. У жінок з МГТ ознаки гіпоплазії матки поглибилися, її розміри статистично достовірно менші, ніж у жінок з СГТ.

Вивчення структурних особливостей матки і ендометрію виявило наступні дані, табл. 3.16.

Таблиця 3. 16

Ехографічні структурні зміни міометрію та ендометрію і жінок з різною вираженістю гіпотиреозу (абс.ч., %)

Структурні зміни	I група, n= 113	II група, n= 65
Міоматозні вузли	9 (7,9)	8 (12,3)
Вогнища аденоміозу	11 (9,7)	11 (16,9)
Поліп ендометрію	3 (2,7)	6 (9,2)
Дрібнокістозні включення ендометрію	8 (7,1)	14 (21,5)

На рис 3.3 показано розподіл загальної кількості жінок зі змінами при УЗД серед пацієток з СГТ (I група) та МГТ (II група).

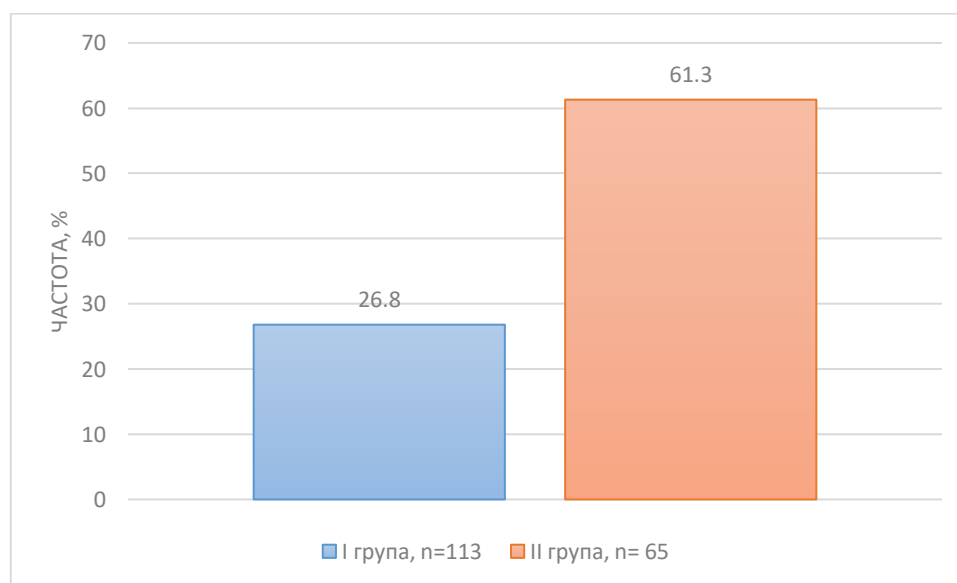


Рисунок 3.3. Частота виявлення ехографічних змін в міометрії та ендометрії у жінок досліджуваних груп (%)

Наведені в таблиці та на рисунку результати свідчать про те, що майже у кожній третій жінки з СГТ відмічаються ехографічні зміни в структурі

міометрію та ендометрію, які у жінок з МГТ виявляються більш, ніж у 2 рази частіше.

Оглядове УЗД яєчників виявило різноманітні зміни в яєчниках, як у жінок I, так і II групи, табл. 3. 17.

Таблиця 3.17

Ехографічні структурні зміни в яєчниках у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу (абс.ч., %)

Ехографічні зміни	I група, n= 113	II група, n= 65
Дрібнокістозні вclusions	14 (12,3)	21 (32,4)
Зменшення розмірів фолікулів	12 (10,6)	23 (35,3)
Відсутність домінантного фолікула	16 (14,1)	25 (38,5)
Візуалізація капсули яєчника	18 (15,9)	29 (44,6)
Кількість жінок зі змінами	50 (44,3)	65 (100,0)

Отже, майже у половини жінок з СГТ I, більш, ніж у 2 рази частіше, у жінок

з МГТ, виявлені структурні ехографічні зміни в яєчниках. З прогресуванням ГТ більше, ніж у 2 рази підвищується частота виявлення ознак СПКЯ (дріброфолікулярна структура і візуалізація капсули яєчників), та проявів функціонального виснаження яєчників у вигляді відсутності домінантного фолікула. Що стосується такої ознаки, як зменшення розмірів фолікулів, то у жінок з МГТ вона виявляється майже в 4 рази частіше, ніж у жінок з СГТ. Структурні зміни в яєчниках знайшли відображення і в їх об'ємі, рис. 3. 4.

Отримані результати показують, що поглиблення структурних змін в яєчниках супроводжується статистично достовірним ($p < 0,001$) збільшенням об'єму яєчника у жінок з МГТ, у порівнянні із жінками з СГТ. Такі зміни, (згідно Роттердамського консенсусу 2003 року) свідчать про СПКЯ вже при СГТ, які поглиблюються при МГТ [183].

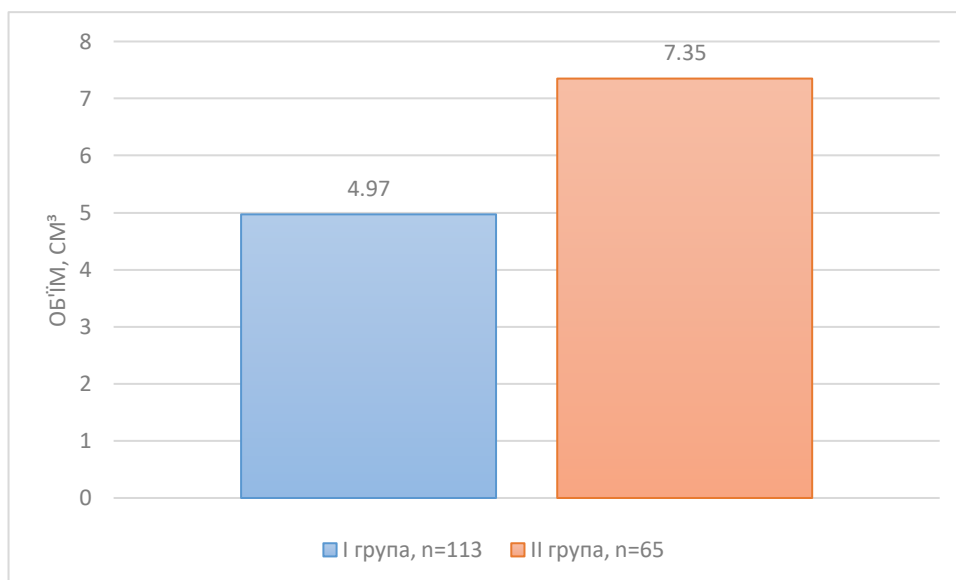


Рисунок 3.4 Об'єм яєчника у жінок обстежуваних груп (см³)

Виявлені нами УЗД- зміни в матці і яєчниках, порушення МЦ, які клінічно проявляються у жінок з СГТ і, особливо, з МГТ, виступають інтегральним відображенням гормонального гомеостазу в системі гіпоталамус- гіпофіз- гонади [61], спонукали нас вивчити гормональні взаємовідношення у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю ГТ. Ми керувались тим, що отримані результати дадуть можливість поглибити уявлення про патогенетичні механізми формування виявлених порушень.

Дані про рівень в крові тропних гормонів гіпофізу наведені в табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Вміст в крові гормонів гіпофізу у жінок з різною вираженістю гіпотиреозу

(M±m)

Рівень гормонів в крові	I група, n= 113	II група, n= 65
ПрЛ, нг/мл	37,3± 8,91	113,1± 13,11*
ФСГ, мМО/ мл	5,41± 1,3	4,94± 1,9
ЛГ, мМО/мл	6,72± 1,1	2,61± 1,7**
ЛГ/ ФСГ	1,2± 0,09	0,5± 0,1*

Примітки: *p < 0,001; ** p< 0,05;

Суттєвої різниці між жінками обстежуваних груп у показнику рівня ФСГ не виявлено, а рівень ЛГ в крові при МГТ був достовірно нижчим ($p < 0,05$).

Важливою характеристикою гормонального гомеостазу, що визначає жіночу фертильність є співвідношення ЛГ/ФСГ. Нами виявлено суттєве зниження даного співвідношення у жінок обох груп, яке у здорових жінок в пізню фолікулярну фазу не знижується менше 1,5. Водночас, у групі з МГТ співвідношення ЛГ/ФСГ більш, ніж у 2 рази менше, ніж у жінок з СГТ ($p < 0,001$).

Згідно сучасних уявлень співвідношення ЛГ/ФСГ менше 1 характерне для початку фолікулярної фази (до третього дня МЦ) і необхідне для нормальної трансформації фолікула 1 порядку у фолікул 2 порядку. Збереження низького співвідношення ЛГ/ФСГ у пізню фолікулярну фазу МЦ свідчить про глибокі порушення гормональних взаємозв'язків, які і відображаються на затримці розвитку фолікула.

Цікавими є дані про вміст ПРЛ в крові жінок з гіпотиреоїдними станами. Згідно приведених результатів, вже при СГТ спостерігалася гіперпролактинемія. Так, за даними останніх досліджень [122], верхня допустима межа норми для даного показника складає 25 нг/мл. У жінок з МГТ виявлено значне, статистично достовірне у порівнянні з пацієнтками з СГТ, підвищення рівня ПРЛ в крові ($p < 0,001$), що свідчить про поглиблення гіперпролактинемії.

Існує думка [51], що гіперпролактинемія при ГТ є наслідком підвищеного рівня тиреоліберину і зниження вивільнення гіпоталамічного дофаміну з одночасним зниженням порогу чутливості дофамінових рецепторів.

Виявлені зміни в структурі і об'ємі яєчника, розмірів матки та дисбаланс гіпофізарних гормонів відобразилися на продукції гонадами жіночих статевих гормонів, табл. 3. 20.

Статистично достовірне зниження концентрації в крові статевих гормонів у жінок з МГТ свідчить про значне зниження гормонопродукуючої здатності яєчників по мірі прогресування ГТ.

Таблиця 3. 20

Концентрація в крові деяких статевих гормонів у жінок з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом ($M \pm m$)

Рівень гормонів	I група, n= 113	II група, n= 65
E ₂ , нг/мл	65,1± 3,1	56,3± 2,3**
П, нг/мл	2.9± 0,3	1,8± 0,4*

Примітки: *- $p < 0,001$, ** - $p < 0,05$

Відображені в даному розділі нашої роботи результати свідчать про те, що, незважаючи на нормальні показники вмісту в крові T₄ і дещо підвищені рівні ТТГ, що за сучасними уявленнями означається як СГТ, при детальному аналізі соматичного, психоневрологічного і акушерсько-гінекологічного статусу у таких жінок дуже часто виявляються суттєві патологічні стани, які супроводжуються гормональними порушеннями в гіпофізарно-яєчниковій осі і структурними патологічними ехографічними проявами в органах малого тазу при УЗД. Отже, на нашу думку, при детальному комплексному обстеженні пацієнток, застосування терміну СГТ є суто термінологічним поняттям, але не клінічним феноменом.

Поглиблення клінічної симптоматики, як у психоемоційному, так і у соматичному, а також нейросоматичному стані, у проявах гінекологічної патології на фоні поглиблення гормонального дисбалансу в осі гіпофіз-гонади та структурних змін в матці і яєчниках у жінок з МГТ, обумовлюють актуальність раннього виявлення жінок на початкових стадіях ГТ як першого кроку до профілактики коморбідних порушень. Своєчасність виявлення таких жінок у репродуктивному віці, розроблення та призначення їм своєчасної, патогенетично обгрунтованої лікувальної стратегічної терапії дозволить покращити показники РЗ у таких пацієнток.

Висновки.

У жінок репродуктивного віку з СГТ виявлені зміни у соматичному, нейро-психологічному, гінекологічному статусах та ехографічних і гормональних характеристиках, які значно поглиблюються при МГТ. Для жінок з СГТ є характерними:

- високий рівень коморбідності екстрагенітальної і гінекологічної захворюваності, який при прогресуванні тиреоїдної патології в маніфестну форму стає вкрай високим;
- порушення як соматичного, так і репродуктивного здоров'я спостерігається на фоні гормональних порушень в гіпофізарно-яєчниковій осі та суттєвими змінами в ехографічній структурі матки і яєчників та їх розмірів, які значно посилюються при прогресуванні гіпотиреоїдного стану;
- основними клінічними проявами генітальної патології є порушення МЦ за типом гіпоменструального синдрому, аменореї, генітального ендометріозу, СПКЯ і дисгормональні захворювання молочних залоз;
- виражені вегето- судинні і астено- невротичні маніфестації, як прояви гіпоталамічного синдрому, які при прогресуванні гіпотиреозу значно посилюються.

Тому, набуває актуальності як удосконалення раннього виявлення ГТ у жінок репродуктивного віку на початкових стадіях порушення функції ЩЗ, так і обґрунтування раціонального дизайну лікувальних заходів з урахуванням коморбідності у жінок репродуктивного віку з СГТ з метою покращення їх РЗ і ЯЖ.

3.4. Алгоритм лікувально- профілактичних заходів для покращення репродуктивного здоров'я у жінок дітородного віку з субклінічним гіпотиреозом

Отримані дані про загальну захворюваність, нейро- психологічний статус і стан репродуктивної системи у жінок дітородного віку з субклінічним

гіпотиреозом, спонукали нас розробити лікувально- профілактичні заходи у таких жінок.

По-перше, всім жінкам, у яких при первинному огляді гінеколога виявлені порушення МЦ, або інші проблеми в репродуктивній сфері, і які виявляють скарги на кардіо- васкулярні, нейро- психологічні порушення, або порушення з боку інших органів, а, особливо, при уже діагностованих патологічних станах проведено обстеження тиреоїдної функції (визначення рівнів у крові ТТГ і Т₄, АТПО та УЗД ЩЗ). Така необхідність обумовлена високою коморбідністю при порушенні РЗ, пов'язаною з патологією ЩЗ, в тому числі ГТ. Особливо актуальним у таких випадках було виявлення СГТ, як раннього прояву ГТ, оскільки при подальшому його прогресуванні у МГТ коморбідність посилюється, а ступінь порушення РЗ поглиблюється.

Дослідження стану тиреоїдної системи проводилося всім жінкам репродуктивного віку при плануванні вагітності та неплідності, навіть при відсутності явних порушень з боку ЩЗ.

Окрім обстеження ЩЗ ендокринологом, у жінок з підозрою на СГТ, при наявності показань, проводили і огляд інших спеціалістів (терапевт, кардіолог, невропатолог, офтальмолог, гастроентеролог), а також додаткові інструментальні обстеження- ЕКГ.

Комплекс обстеження, окрім загального і тиреоїдологічного, включало і розширене гінекологічне дослідження з визначенням гормонів гіпофізарно- яєчничкової осі, УЗД матки і яєчників та оцінкою їх структури, розмірів, а також вимірювання товщини ендометрію.

Обстеженню підлягали і молочні залози, як дуже важливий гормонозалежний орган і, при виявленні патологічних змін- консультація мамолога для вибору адекватної подальшої тактики.

По-друге, при підтвердженні СГТ, після узгодження з ендокринологом, таким жінкам призначали замісну терапію левотироксином в дозах, рекомендованих Американською асоціацією ЩЗ у якості стандарту [28], тобто 1 мкг на 1 кг маси пацієнта впродовж 6 місяців.

По-третє, по завершенню вказаного терміну, повторно оцінювали стан тиреоїдної системи, характер і динаміку виявлених на початку змін у органах і системах поза ЩЗ і стан репродуктивної системи, включно з гормональними дослідженнями і УЗД органів малого тазу.

По-четверте, у жінок з позитивним ефектом замісної терапії (нормалізація функції тиреоїдної системи, зникнення патологічних проявів в органах і покращення нейропсихологічного стану та функції репродуктивної системи) продовжували динамічне спостереження сумісно з ендокринологом.

При відсутності вираженого покращення в гінекологічній сфері, на фоні підвищеного рівня ПРЛ та збереженої коморбідності, після узгодження з ендокринологом, замісну терапію продовжували до 12 місяців з паралельною корекцією гіперпролактинемії агоністом дофамінових рецепторів каберголіном. По завершенню 12 місяців, повторно оцінювали всі вищеперераховані показники, і, при збереженні коморбідності, в кожному конкретному випадку проводили індивідуальний вибір подальшої тактики, в залежності від того, які цілі ставить перед лікарем пацієнтка (нормалізація МЦ, настання вагітності тощо).

По-п'яте, визначали рівень ЯЖ загальним опитувальником MOS SF-36, як інтегрального показника здоров'я при коморбідних станах. Рівень ЯЖ оцінювали до початку, через 6 та через 12 місяців корекції порушень.

Такий підхід до корекції функції ЩЗ при СГТ, як дуже важливого регулятора життєдіяльності всього організму, в тому числі репродуктивної системи, окрім зменшення проявів коморбідності, на нашу думку, сприятиме нормалізації РЗ. Водночас, визначення ЯЖ може застосовуватися для інтегральної оцінки здоров'я у жінок репродуктивного віку з СГТ.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Венцковский БМ, Варченко ЛМ. Функциональные нарушения менструального цикла и нейросоматические проблемы у женщин репродуктивного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом.

Репродуктив. здоров'є. Вост. Європа. 2017;7(1):10-5.

2. Варченко ЛМ. Клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я і якість життя у жінок фертильного віку в умовах коморбідності при субклінічному гіпотиреозі. Здоров'є жінчини. 2017;(5):54-6.

3. Варченко ЛМ. Коморбідні і мультиморбідні прояви в репродуктивній і позагенітальній сферах у жінок дітородного віку з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 40-річчю каф. ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького та 70-річчю Львів. обл. держ. ендокринол. центру Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань; 2018 Трав 31 – Черв 2; Львів. Львів; 2018. с. 13-4.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА КОМОРБІДНІСТЬ, РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ТА ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНІ ПРОЯВИ У ЖІНОК З СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

4.1. Зміни в тиреоїдній системі і екстрагенітальних проявах поза щитоподібною залозою під впливом лікування.

Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до розвитку і прогресування серйозних метаболічних і структурно- функціональних порушень у всіх, без винятку, тканинах, органах і системах організму [3,18,19] з високою захворюваністю в генітальній та екстрагенітальній системах, що свідчить про високу коморбідність вже при СГТ у жінок репродуктивного віку та потребує особливих підходів до лікування.

Якщо необхідність замісної терапії левотироксином при МГТ на даний час є безальтернативною, то погляди на доцільність призначення такого лікування при СГТ неоднозначні.

Одні дослідники [29,30] не рекомендують замісну терапію при СГТ, а надають перевагу спостереженню за такими хворими, перевіряючи рівень ТТГ і функцію ЩЗ кожні 4- 6 місяців. Виключення, однак, складають тільки вагітні жінки.

Інші автори [25-27,31-33], навпаки, наполягають на проведенні замісної терапії при СГТ. Вітчизняні автори [61] рекомендують проводити корекцію тиреоїдного гомеостазу при СГТ у всіх випадках планування вагітності, при неплідності чи невиношуванні, особливо на фоні виявлення антитиреоїдних антитіл у таких жінок.

Американська асоціація ЩЗ рекомендує монотерапію левотироксином в якості стандарту для лікування СГТ [28] у дозі 1 мкг на 1 кг ваги хворого (50-70 мкг на добу). Метою лікування повинна стати нормалізація рівня ТТГ в крові.

Враховуючи отримані нами дані про високу ступінь коморбідності з екстрагенітальними проявами і патологією в репродуктивних органах, розвитком дисбалансу гормонального статевого гомеостазу, то нормалізація функціонування тиреоїдної системи у пацієток з СГТ повинна послужити позитивним фактором у позагенітальних проявах і порушеннях в репродуктивній системі, тобто зменшенні ознак коморбідності з покращенням гормонального статевого гомеостазу і нормалізації структурних порушень внутрішніх статевих органів.

Всього нами обстежено 113 жінок з СГТ. У 80 жінок нами проведено замісну монотерапію препаратами левотироксину (основна група). 33 жінки від такого лікування відмовились, що дозволило нам сформувати групу порівняння. Жінки цієї групи спостерігалися сумісно з лікарем-ендокринологом та жодного лікування не отримували.

Вік жінок склав у середньому $27,3 \pm 0,5$ років в основній і $28,1 \pm 0,8$ років у порівняльній групі ($p > 0,05$), коливаючись в межах від 23 до 34 років.

Тривалість СГТ з моменту його виявлення в основній групі склала $4,2 \pm 0,7$ років, у групі порівняння - $3,9 \pm 0,9$ років ($p > 0,05$).

Обстежені пацієнтки проходили лікування і спостереження під контролем лікаря-ендокринолога і акушер-гінеколога у Київському міському клінічному ендокринологічному центрі. Враховуючи прояви коморбідності, за необхідності жінки оглядалися кардіологом, терапевтом, неврологом або офтальмологом.

До призначення замісної терапії пацієнткам проводилось лікування проявів як у генітальній сфері, так і екстрагенітальних захворювань препаратами різних груп, у тому числі і з метою регуляції МЦ. Загалом, кожна жінка одночасно приймала від 5 до 8 препаратів. В порівняльній групі жінок, які включені у дослідження, також відмічалась аналогічна поліпрагмазія в лікуванні.

Жінки основної групи, крім препаратів левотироксину впродовж не менше 6 місяців (в середньому $6,4 \pm 0,3$ місяці) ніяких фармакологічних середників не приймали. По завершенню цього часу проводилось оцінювання тиреоїдної

функції, проявів екстрагенітальної патології, характеру менструального циклу і гінекологічних захворювань з вивченням ехографічних змін органів малого тазу та гормонального профілю в осі гіпофіз- гонади.

Підбір і призначення препаратів левотироксину здійснювали сумісно з ендокринологом. Препарат приймався 1 раз в день, за 30 хвилин до сніданку, в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла (50- 70 мкг). В процесі лікування у хворих жодних побічних проявів, в тому числі і ознак передозування не відмічалось.

За масо-ростовим характеристиками обстежувані жінки розподілились наступним чином, табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Показники ваги тіла і зросту у жінок обстежуваних груп (M±m)

Показник	Основна група, n= 80	Група порівняння, n= 33
Вага тіла, кг	65,1± 2,9	65,9± 2,6*
Зріст, см	165,1± 1,4	165,4± 1,3*

Примітки: *p > 0,05

Різниці за вказаними показниками між групами обстежених жінок не відмічалось. Оцінка тиреоїдного гомеостазу (визначення рівнів ТТГ, T₄ і АТПО, як предиктора прогресування гіпотиреозу) у жінок основної групи проводилося до призначення замісної терапії та після 6- місячного лікування. В цей же час проводилося УЗД ЩЗ, оцінка проявів екстрагенітальних порушень (серцево-судинної, нервової, шлунково- кишкової, сечовидільної системи, захворювань очей, нейросоматичних і психологічних симптомів). Отримані результати порівнювались між собою і з результатами в групі порівняння.

В наступній таблиці відображено дані про зміни концентрації в крові гормонів гіпофізарно- тиреоїдної осі та АТПО під впливом 6- місячного лікування СГТ препаратами левотироксину. Статистично значимої різниці в досліджуваних показниках у жінок контрольної і основної групи до лікування не спостерігалось (p> 0,05), табл. 4.2.

Таблиця 4. 2

Рівень гормонів гіпофізарно- тиреоїдної осі і антитіл до тиреопероксидази у жінок досліджуваних груп ($M \pm m$)

Показники	Група порівняння, n = 33	Основна група, n=80	
		До лікування	Через 6 місяців лікування
	1	2	3
ТТГ, мМО/мл	3,09± 0,26	3,11± 0,21	1,72± 0,17*
T ₄ , нг/мл	1,12± 0,2	1,14± 0,3	1,34± 0,3
АТПО, ОД/мл	20,5± 2,6	21,3± 2,4	13,2± 1,9**

Примітки: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Під впливом 6-місячної монотерапії препаратами левотироксину виявлено статистично достовірне зниження рівнів ТТГ ($p < 0,001$) і АТПО ($p < 0,05$) у жінок з СГТ.

Вміст T₄ в крові статистично достовірно не відрізнявся в основній групі після лікування, також і в порівнянні з жінками без лікування. Отже, замісна терапія левотироксином в режимі, що пропонується Американською асоціацією ЩЗ не викликає гіпертиреозу і може бути рекомендована до застосування у жінок репродуктивного віку з СГТ, у тому числі і при виявленні підвищеного титру АТПО в крові.

Зміни в гормональному балансі і показниках титру АТПО супроводжувалося регресом структурних ехографічних ознак дисфункції ЩЗ у жінок основної групи (табл. 4.3).

Кількісне зменшення ехографічних змін у ЩЗ під впливом замісної монотерапії відбулося і на фоні зменшення площі візуалізації структурних ехоартефактів. Так, якщо у жінок з СГТ, які не отримували замісну терапію, так і у жінок до замісної терапії, площа виявлених ехографічних змін визначалася у межах 13- 15% поля зору, при найбільшому перерізі візуалізації ЩЗ, то після 6-місячної монотерапії, така площа візуалізації не перевищувала 6%, тобто

більше, ніж у 2 рази зменшилася. Означені ехографічні характеристики співставили з лабораторними ознаками зменшення аутоімунних процесів (зниження рівня АТПО).

Таблиця 4.3

Структурні ехографічні зміни щитоподібної залози у жінок з субклінічним гіпотиреозом (абс.ч, %)

Характер структурних ехографічних змін щитоподібній залозі	Група порівняння, n=33	Основна група, n= 80	
	1	2	3
		До лікування	Через 6 місяців лікування
Загальна кількість жінок	2 (6,0)	6 (7,5)	2 (2,5)
Знижена ехогенність	1 (3,0)	2 (2,5)	1 (1,25)
Ехогенна неоднорідність	1 (3,0)	4 (5,0)	1 (1,25)

Ехографічна ехоморфометрія ЩЗ у жінок обстежуваних груп дала наступні результати (табл 4.4):

Таблиця 4.4

Зміни середнього об'єму долей щитоподібної залози та розмірів її перешийка (M±m)

Ехографічні морфометричні характеристики	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80	
		До лікування	Через 6 місяців після лікування
	1	2	3
Загальний об'єм тканини щитоподібної залози	16,1± 1,2*	16,7± 1,1	17,2± 0,7*
Довжина перешийка	0,85± 0,1*	0,88± 0,2	0,63± 0,3*

Примітки: * p> 0,05

Морфометричні ехографічні виміри ЩЗ свідчать про деяке статистично недостовірне, збільшення об'єму долей залози, яке не перевищує референтні значення, при одночасному, теж статистично недостовірному, зменшенні лінійних розмірів довжини перешийка у жінок з СГТ внаслідок монотерапії, так і в порівнянні з жінками, що не отримували замісну монотерапію препаратами левотироксину.

Аналіз екстрагенітальних захворювань показав наступний розподіл у жінок досліджуваних груп, табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Рівень екстрагенітальної патології у обстежених жінок (абс.ч.,%)

Соматичні захворювання	Основна група, n= 80	Група порівняння, n= 33
Серцево-судинна система	13 (16,3)	5 (15,2)
Нервова система	19 (23,8)	8 (24,2)
Шлунково-кишковий тракт	5 (6,3)	2 (6,1)
Сечовидільна система	2 (2,5)	1 (3,0)
Захворювання очей	3 (3,8)	2 (6,1)
Поєднана патологія	3 (3,8)	1 (3,0)

Отже, в розподілі частоти екстрагенітальної патології між основною і порівняльною групами суттєвої різниці не спостерігалось.

Вивчення характеру змін в серцево-судинній системі в основній групі та їх динаміки після 6 місяців замісної терапії левотироксином та в групі порівняння виявило наступні результати, табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Прояви патологічних станів після замісної терапії у обстежених жінок
(абс.ч., %)

Характер проявів захворювань судинної системи	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80		
		1	2	3
			До лікування	Через 6 місяців після лікування
Порушення електропровідності міокарду	3 (9,1)	8 (10,0)	4 (5,0)	
Порушення реполяризації міокарду	-	2 (2,5)	1 (1,2)	
Ознаки міокардіодистрофії	2 (6,1)	5 (6,3)	2 (2,5)	
Дисметаболічний кардіосклероз	4 (12,1)	9 (11,3)	5 (6,2)	
Дифузні зміни міокарду	3 (9,1)	11 (13,8)	4 (5,0)	
Стійка гіпертонія	-	1 (1,3)	-	
Прояви генералізованої ангіопатії	1 (3,0)	3 (3,8)	-	
Пропалс мітрального клапану	1 (3,0)	-	-	
Набряки	-	1 (1,3)	-	
Варикозна хвороба	2 (6,1)	-	-	

Розподіл проявів нейро- соматичного і психологічного характеру у жінок обстежених груп показано в таблиці 4.7

Таблиця 4.7

Зміни частоти нейро- соматичних і психологічних розладів у
досліджуваних жінок під впливом замісної терапії (абс.ч., %)

Характер розладів	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80		
		1	2	3
		До лікування	Через 6 місяців лікування	
Енцефалопатія	7 (21,2)	16 (20,0)	9 (11,2)	
Соматоморфна вегетативна дисфункція	15 (45,5)	29 (36,3)	15 (18,8)	
Астено- невротичний синдром	14 (42,4)	35 (43,8)	17 (21,3)	
Болі в суглобах і м'язах	1 (3,0)	3 (3,8)	1 (1,3)	
Загальна слабкість	10 (30,3)	41 (51,2)	16 (20,0)	
Втомлюваність	3 (9,1)	8 (10,0)	3 (3,8)	
Головокружіння	1 (3,0)	4 (5,0)	1 (1,3)	
Головні болі	6 (18,2)	20 (25,0)	9 (11,3)	
Сонливість	5 (15,2)	12 (15,0)	4 (5,0)	
Тривога, емоційна лабільність, роздратованість	2 (6,1)	2 (2,5)	-	
Погіршення пам'яті	1 (3,0)	2 (2,5)	-	
Шийний остеохондроз	1 (3,0)	1 (1,3)	1 (1,3)	
Полірадикулоневрит	-	2 (2,5)	1 (1,3)	
Закрепи	1 (3,0)	2 (2,5)	-	
Випадіння волосся	-	2 (2,5)	-	
Сухість шкіри	16 (48,5)	33 (41,3)	3 (3,8)	

Якщо до лікування з 80 жінок з СГТ у 1 жінки (1,3%) спостерігалися прояви хронічного панкреатиту, а у 4 (5,0 %) - холециститу і ангіохоліту, то після лікування скарги з боку шлунково- кишкового тракту залишилися тільки у 1 жінки (1,3%), що майже у 5 разів рідше. Це свідчить про позитивний вплив тиреоїдних гормонів на функціонування вказаної системи організму.

Прояви захворювань сечовидільної системи після 6-ти місяців замісної терапії левотироксином у жінок основної групи з 2 випадків (2,5%) хронічних пієлонефриту і циститу не було діагностовано ні в одній жінки. Щодо проявів захворювань очей, то з 3 випадків (3,8%) після 6 місяців монотерапії у 1 жінки (1,3%) спостерігали початкові ознаки катаракти кришталика. Зменшилися під впливом замісної терапії і прояви анемії середнього ступеню важкості у жінок з СГТ- з 3-х випадків (3,8%) до 1 випадку (1,3%).

Що стосується загальної кількості жінок з проявами екстрагенітальної патології, то в порівняльній групі їх було 14 (42,4%), а в основній- 42 (52,5%); після 6 місяців монотерапії їх кількість зменшилася майже в 2,5 рази- 17 (21,2%) жінок.

Якщо до терапії у жінок основної групи різноманітна симптоматика порушень у нейросоматичній і психологічній сфері виявлялася у 68 жінок, або у 85,0% (в групі порівняння- 27 жінок- 81,8%), то через 6 місяців лікування така симптоматика спостерігалася у 23 жінок (28,8%), що майже в 3 рази менше.

Висновки.

Таким чином, замісна монотерапія препаратами левотироксину протягом 6 місяців суттєво, тобто в 2,5 разів, зменшує прояви екстрагенітальних порушень (з 52,5% до 21,2%), що, в поєднанні з покращенням як гормональних, так і морфологічних ехографічних характеристик ЩЗ, підтверджує роль адекватного функціонального стану тиреоїдної системи в функціонуванні організму і те, що її функціональна недостатність спричиняє розвиток патологічних станів у різних органах і системах і, в першу чергу, в серцево-судинній і нервовій системі.

Виявлена позитивна динаміка патологічних проявів в екстрагенітальній сфері спонукала нас вивчити зміни в репродуктивних органах і гормональному статусі у жінок репродуктивного віку з СГТ під впливом замісної монотерапії левотироксином.

4.2. Гінекологічна захворюваність, характер порушень менструального циклу та гормонального гомеостазу і ехографічні зміни у внутрішніх статевих органах у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом під впливом замісної терапії.

Порівняльна характеристика частоти різноманітних розладів МЦ у жінок з СГТ до і після монотерапії левотироксином впродовж 6 місяців і жінок, яким така терапія не проводилась (основна і порівняльна група) відображена в табл. 4.8

Таблиця 4.8

Частота порушень менструального циклу у жінок досліджуваних груп
(абс.ч., %)

Характер порушень менструального циклу	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80	
	1	2	3
		До лікування	Після 6 місяців лікування
Опсоменорея	6 (18,2)	15 (18,8)	7 (8,7)
Олігоменорея	3 (9,1)	16 (20,0)	8 (10,0)
Аменорея	3 (9,1)	7 (8,7)	5 (6,2)
Дисменорея	3 (9,1)	10 (12,5)	4 (5,0)
Менорагія	1 (3,0)	3 (3,8)	1 (1,3)
Метрорагія	1 (3,0)	2 (2,5)	-
Загальна кількість жінок	17 (51,5)	53 (66,3)	25 (31,2)

Вивчення частоти органічних гінекологічних захворювань у жінок обох груп дало наступні результати (табл. 4.9):

Таблиця 4.9

Питома вага гінекологічних захворювань у жінок досліджуваних груп,
(абс.ч., %)

Гінекологічні захворювання	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80	
	1	2	3
		До лікування	Після 6 місяців лікування
Лейоміома	2 (6,1)	3 (3,8)	3 (3,8)
Аденоміоз	1 (3,0)	5 (6,2)	2 (2,5)
Ендометріоз	4 (12,1)	13 (16,3)	6 (7,5)
Кістозні утворення яєчників	1 (3,0)	2 (2,5)	-
СПКЯ	5 (15,1)	15 (18,8)	7 (8,8)
Хронічний сальпінгоофорит	2 (6,1)	5 (6,2)	3 (3,8)
Ерозія та ектропіон шийки матки	1 (3,0)	1 (1,3)	1 (1,3)
Мастодинія	5 (15,1)	14 (17,5)	4 (5,0)
Мастопатія	4 (12,1)	11 (13,8)	5 (6,2)
Дисплазія шийки матки	2 (6,1)	5 (6,2)	2 (2,5)

Продовження таблиці 4.9

	1	2	3
Гіперплазія ендометрію	2 (6,1)	3 (3,8)	1 (1,3)
Гірсутизм	1 (3,0)	3 (3,8)	1 (1,3)
Вагініт	1 (3,0)	1 (1,3)	-
Загальна кількість жінок з захворюваннями	24 (72,7)	60 (75,0)	31 (38,8)
У тому числі декілька нозологій у однієї пацієнтки	8 (24,2)	20 (25,0)	4 (5,0)

Отже, серед жінок основної групи майже на 30% частіше спостерігали різні порушення МЦ за рахунок більшої частоти олігоменореї (більше, ніж в 2 рази) та дисменореї (майже на 40%) в порівнянні з жінками групи порівняння.

Замісна монотерапія левотироксином призвела до зниження частоти порушень МЦ більше, ніж у 2 рази по усіх їх проявах, за виключенням випадків аменореї, частота якої знизилась тільки на 40%.

Проведена замісна монотерапія препаратами левотироксину сприяла зниженню майже в 2 рази кількості жінок при СГТ з гінекологічними захворюваннями і в 5 разів жінок, у яких мали місце декілька гінекологічних захворювань одночасно. Що стосується окремих нозологій, то зниження більше, ніж у 2 рази спостерігалось в частоті ендометріозу, аденоміозу, СПКЯ, мастопатії, дисплазії шийки матки при цитологічному та кольпоскопічному дослідженні. Більш ніж у 3 рази зменшились прояви мастодії та гіперплазії ендометрію і майже у три рази- гірсутизму. Кістозних утворень яєчників і вагініту у жінок з СГТ після замісної терапії виявлені не були.

Загальна кількість жінок з порушеннями МЦ і органічними гінекологічними захворюваннями, як порівняльної, так і основної групи до лікування склала 100%, а після 6 місяців замісної терапії- 37,5% (33 жінки).

Отже, замісна терапія левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ впродовж 6 місяців сприяла значному зниженню питомої ваги як проявів екстрагенітальної патології, так і гінекологічних захворювань і порушень МЦ, тобто суттєвому зниженню коморбідності у таких пацієнток.

З іншого боку, отримані дані свідчать, що нормалізація тиреоїдної дисфункції суттєво покращує як загальну, так і гінекологічну захворюваність та знижує частоту порушень МЦ у жінок репродуктивного віку з СГТ. У жінок групи порівняння рівень коморбідності залишився високим.

Серед жінок порівняльної групи частота неплідності склала 9,1% (3 жінки), а у жінок основної групи до початку лікування- 10,0% (8 жінок). Причому, з 8 жінок основної групи в процесі лікування завагітніли 2 жінки (2,5%) або 25,0% від загальної кількості жінок з безпліддям у цій групі. Серед жінок порівняльної групи випадків настання вагітності не відмічено. Обом вагітним основної групи проведено корегування дози левотироксину ендокринологом і проведено диспансерне спостереження згідно вимог протоколу МОЗ України.

Вагітність у них завершена нормальними пологами.

Зміни в клінічній симптоматиці загальної та гінекологічної захворюваності і порушень МЦ на фоні нормалізації тиреоїдної функції під впливом 6- місячної замісної терапії левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ спонукали вивчити динаміку ехографічної картини внутрішніх статевих органів і гормональних взаємозв'язків в системі гіпоталамус- гонади. Обстеження проведено у 113 жінок з СГТ (80 жінок- основна група, 33 жінки- група порівняння).

Порівняння показників ехографічної морфометрії матки між порівняльною та основною групою до лікування, не показало статистично достовірної відмінності для усіх вимірів ($p > 0,05$) (табл. 4.10.). Замісна терапія впродовж 6

місяців призвела до достовірного збільшення як лінійних розмірів матки, так і товщини ендометрію в пізню проліферативну фазу МЦ.

Регрес ознак гіпоплазії матки і ендометрію під впливом замісної монотерапії левотироксином супроводжувався позитивними зрушеннями в ехографічній структурі міометрію та ендометрію (табл. 4.11).

Таблиця 4.10

Лінійні розміри матки та товщина ендометрію у жінок обстежуваних груп
($M \pm m$)

Лінійні розміри, мм	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80		
		1	2	3
			До лікування	Через 6 місяців лікування
Розміри матки:				
- ширина, мм	55,0± 1,1	55,0± 1,2	58,3± 0,9**	
- довжина, мм	65,1± 0,9	65,2± 1,1	68,2± 0,8**	
- передньо-задній розмір, мм	40,3± 0,4	40,6± 0,3	42,4± 0,5*	
Товщина ендометрію, мм	8,9± 0,2	9,1± 0,3	9,9± 0,4*	

Примітки: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Таблиця 4.11

Ехографічні структурні зміни у остежених жінок (абс.ч., %)

Структурні зміни	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80		
		1	2	3

Продовження таблиці 4.11

	1	2	3
		До лікування	Після 6 місяців лікування
Міоматозні вузли	3 (6,1)	5 (6,2)	3 (3,8)
Вогнища аденоміозу	3 (6,1)	7 (8,8)	2 (2,5)
Поліп ендометрію	1 (3,0)	2 (2,5)	-
Дрібнокістозні включення в ендометрії	2 (6,1)	6 (7,5)	1 (1,2)
Загальна кількість жінок зі змінами	9 (27,3)	20 (25,0)	6 (7,5)

Поряд зі скороченням кількості пацієток, у яких виявлено структурні зміни в міометрії і ендометрії майже в 3,5 рази, замісна терапія призвела до зникнення ехографічних ознак в органі більш, ніж у 3 рази аденоміозу, більше, ніж у 4 рази- кістозних включень у ендометрії і зникненню поліпів ендометрію. Щодо міоматозних вузлів у міометрії, то їх виявлення зменшилось у 1,7 разів за рахунок зникнення невеликих, до 1,5 см в діаметрі утворень.

При оглядовому УЗД яєчників у жінок обох груп виявлено наступну картину, табл. 4.12.

Таблиця 4.12

Ехографічні структурні зміни в яєчниках у жінок обстежених груп
(абс.ч., %)

Ехогенні структурні зміни	Група порівняння n= 33	Основна група. n= 80	
	1	2	3

Продовження таблиці 4.12

	1	2	3
		До лікування	Після лікування
Дрібнокістозні утворення	4 (12,1)	10 (12,5)	4 (5,0)
Зменшення розмірів антральних фолікулів	3 (9,1)	8 (10,0)	3 (3,8)
Відсутність домінантного фолікула	5 (15,2)	11 (13,7)	4 (5,0)
Візуалізація капсули яєчників	6 (18,2)	11 (13,7)	6 (7,5)
Загальна кількість жінок зі змінами	14 (42,4)	34 (42,5)	15 (18,8)
З них з поєднаними змінами	4 (12,1)	6 (7,5)	2 (2,5)

Під впливом замісної терапії впродовж 6 місяців більш, ніж у половини жінок з СГТ спостерігався регрес структурних ехографічних змін в яєчниках, з них у двох третин- поєднані зміни, що відобразилося і на величині (об'ємі) яєчників, табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Об'єм яєчників у жінок досліджуваних груп (M±m)

Об'єм яєчника, см ³	Контрольна група, n= 33	Основна група, n = 80	
		2	3
	1	До лікування	Після 6 місяців лікування
	4,94± 0,002	4,95± 0,001	4,72± 0,003*

Примітки: * p < 0,001

Зменшення об'єму яєчників після замісної терапії левотироксином з одночасним регресом структурних змін свідчить про покращення їх функціонального резерву.

Нами проаналізовано рівні ПРЛ, ФСГ та ЛГ в крові жінок контрольної групи та їх динаміку під впливом 6- місячного лікування у жінок основної групи, табл. 4.14.

Таблиця 4.14

Вміст у гіпофізарних гормонів у кровіобстежених жінок ($M \pm m$)

Рівень гормонів у крові	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80	
	1	2	3
		До лікування	Після лікування
ПРЛ, нг/мл	37,29± 8,97	39,38± 7,32	21,12± 4,13**
ФСГ, мМО/мл	5,43± 1,4	5,39± 1,5	8,51± 1,4**
ЛГ, мМО/мл	6,78± 1,2	6,71± 1,3	13,32± 1,5*
ЛГ/ФСГ	1,20± 0,08	1,21± 0,1	1,52± 0,08*

Примітки: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Наведені в таблиці результати свідчать про суттєве статистично достовірне покращення гіпофізарної продукції тропних гормонів, що регулюють гормонопродукцію яєчниками, під впливом терапії левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ. Достовірно підвищилося співвідношення ЛГ/ФСГ після 6- місячної замісної терапії.

Що стосується рівня ПРЛ, то, не зважаючи на його суттєве зниження, верхні значення середньо- арифметичної похибки виходять за межі 25 нг/мл, тобто нижню межу, характерну для гіперпролактинемії.

Регрес ехографічних структурних змін в матці і яєчниках, позитивна динаміка в змінах їх розмірів та гіпофізарної продукції тропних гормонів відобразились і на продукції жіночих статевих гормонів яєчниками, табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Концентрація деяких статевих гормонів в крові жінок обстежених груп
(M±m)

Рівень гормонів	Група порівняння, n= 33	Основна група, n= 80	
		1	2
			До лікування
E ₂ , нг/мл	65,3± 3,2	64,9± 3,0	73,6± 2,9*
П, нг/мл	2,9± 0,4	2,9± 0,2	3,6± 0,3*

Примітки: * p < 0,05

Отже, статистично достовірне посилення яєчникової гормонопродукції в поєднанні з іншими позитивними змінами у багатьох органах і системах дозволяє думати про те, що проведення замісної монотерапії препаратами левотироксину впродовж не менше, ніж 6 місяців, в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла, поряд з нормалізацією тиреоїдної функції, зменшує і коморбідні прояви, що супроводжується покращенням функції репродуктивної системи і зменшенням частоти порушень МЦ у жінок репродуктивного віку з СГТ.

4.3. Віддалені результати профілактики порушень репродуктивного здоров'я в умовах високої коморбідності у жінок дітородного віку з субклінічним гіпотиреозом

Проведення замісної терапії у жінок репродуктивного віку з СГТ впродовж 6-ти місяців призвело до дворазового зниження частоти проявів порушень МЦ та органічних маніфестацій гінекологічних захворювань. Однак, більш ніж у третини жінок, ознаки порушень продовжували проявлятися. Тому, в залежності від поставлених перед лікарем завдань в кожному конкретному випадку, подальша тактика лікувально- профілактичних заходів розроблялася у тісній співпраці з ендокринологом, терапевтом або кардіологом, неврологом.

Таким чином, було сформовано групу з 33 жінок, що склало 41,2% від усіх 80 жінок з СГТ, яким була проведена 6-місячна замісна терапія левотироксином, середній вік пацієнток склав 27,9±0,4 роки.

У 25 жінок з 33 (74,8%) відмічались різні форми порушень МЦ: у 7 (21,2%)- опсоменорея, у 8 (24,2%)- олігоменорея, у 5 (15,2%)- аменорея, у 4 (12,1%)- дисменорея, у 1 (3,0%)- менорагія. Прояви органічних гінекологічних захворювань спостерігались у 31 жінки (93,9%). Лейоміома матки діагностована у 3 жінок (9,1%), аденоміоз матки- у 2 (6,1%), ендометріоз позаматковий- у 6 (18,2%), СПКЯ- у 7 (21,2%), хронічний сальпінгоофорит- у 3 (9,1%), ерозія шийки матки у 1 (3,0%), мастодинія- у 4 (12,1%), мастопатія- у 5 (15,2%), дисплазія, підтверджена кольпоскопічно та цитологічно- у 2 (6,1%), гіперплазія ендометрію і гірсутизм – по 1 жінці (6,1%) відповідно.

Наслідком порушень у репродуктивній сфері у 6 жінок (18,2%) була неплідність, в тому числі у 4 (12,1%)- первинна.

При УЗД органів малого тазу, у 15 жінок (45,5%) виявлено структурні зміни в яєчниках у вигляді дрібнокістозних утворень у 4 (12,1%), зменшення розмірів антральних фолікулів- у 3 (9,1%), відсутності домінантного фолікула- у 4 (12,1%), візуалізації капсули яєчника- у 6 (18,2 %) обстежених.

У 6 жінок (18,2%) спостерігали ехографічні зміни у матці: у 3 (9,1%)- міоматозні вузли, у 2 (6,1%)- вогнища аденоміозу, а у 1 (3,0 %) - дрібнокістозні включення у міометрії.

Ехографічна морфометрія матки і яєчників у жінок з проявами гінекологічних захворювань та порушень МЦ і жінок з СГТ після 6-місячного курсу замісної терапії та у жінок без таких проявів представлена у таблиці 4.16

Таблиця 4.16

Ехографічні розміри матки, ендометрію та яєчників у жінок з проявами патології репродуктивної системи і без них (M±m)

Ехографічні розміри		Жінки без проявів патології репродуктивної системи, n=47	Жінки з патологією репродуктивної системи, n=33
1	2	3	4
Розміри матки	Ширина, мм	60,1±0,7	56,9±0,9**

Продовження таблиці 4.16

1	2	3	4
	Довжина, мм	70,1±0,5	66,8±0,6*
	Передньо- задній, мм	43,4±0,1	41,2±0,2*
Товщина ендометрію, мм		11,2±0,5	9,6±0,1*
Об'єм яєчника, см ³		4,4±0,004	4,9±0,002*

Примітки: * p < 0,001; ** p < 0,05

Порівняння значень концентрації в крові гіпофізарних тропних гормонів і статевих гормонів у жінок, які попередньо отримали 6-місячну замісну терапію тиреоїдними гормонами (левотироксином) наведені у табл. 4.17.

Таблиця 4.17

Концентрація гормонів гіпофізарно- яєчничкової осі у жінок досліджуваних груп (M±m)

Рівень гормонів у крові	Без проявів патології репродуктивної системи, n=47	Жінки з порушеннями у репродуктивній системі, n=33
ПРЛ, нг/мл	18,81±3,01	27,09±1,9**
ФСГ, мМО/мл	9,23±0,5	7,2±0,7**
ЛГ, мМО /мл	14,86±1,1	12,03±1,2**
ЛГ/ФСГ	1,51±0,09	1,68±0,1**
E ₂ , нг/мл	78,9±2,6	69,1±2,3*
П, нг/мл	4,01±0,1	3,13±0,2*

Примітки: * p < 0,001; ** p < 0,05

Згідно даних, наведених у табл. 4. 17, на перший плана впливає те, що у жінок репродуктивного віку з СГТ, які отримували замісну терапію левотироксином впродовж 6-ти місяців, у більшості випадків відбулися позитивні зміни і в гормональному балансі в осі гіпофіз- яєчники. Однак, у 41,2% жінок спостерігалася гіперпролактинемія і гормональний дисбаланс, що

у поєднанні з вираженими ехографічними змінами матки і яєчників, а також з клінічними проявами гінекологічних захворювань і порушень МЦ спонукало нас продовжити лікувально- профілактичні заходи у таких жінок.

При цьому враховували, що у всіх 33 жінок з порушеннями у РС діагностовано різноманітні відхилення у соматичній і нейро- психологічній сфері, табл. 4.18, рис. 4.1.

Таблиця 4.18

Частота позагенітальних проявів у обстежуваних жінок (абс. ч. %)

Характер патологічних проявів	Жінки без патології репродуктивної системи, n= 47	Жінки з порушеннями репродуктивної системи, n= 33
Всього жінок	8 (17,0)	33 (100)
Порушення електропровідності міокарду	1 (2,1)	3 (9,1)
Порушення процесів реполяризації міокарду	-	1 (3,0)
Ознаки міокардіодистрофії	-	2 (6,1)
Дисметаболічний кардіосклероз	1 (2,1)	3 (9,1)
Дифузні зміни міокарду	2 (4,2)	2 (6,1)
Енцефалопатія	2 (4,2)	6 (18,2)
Соматоморфна дисфункція	3 (6,4)	12 (36,4)
Астено- невротичний синдром	4 (8,5)	13 (39,4)
Болі в суглобах і м'язах	-	1 (3,0)
Загальна слабкість	2 (4,2)	14 (42,4)
Втомлюваність	1 (2,1)	2 (6,1)
Запаморочення	-	1 (3,0)
Головні болі	1 (2,1)	8 (24,2)
Сонливість	1 (2,1)	3 (9,1)
Шийний остеохондроз	-	1 (3,0)
Полірадикулоневрит	-	1 (3,0)
Сухість шкіри	-	3 (9,1)

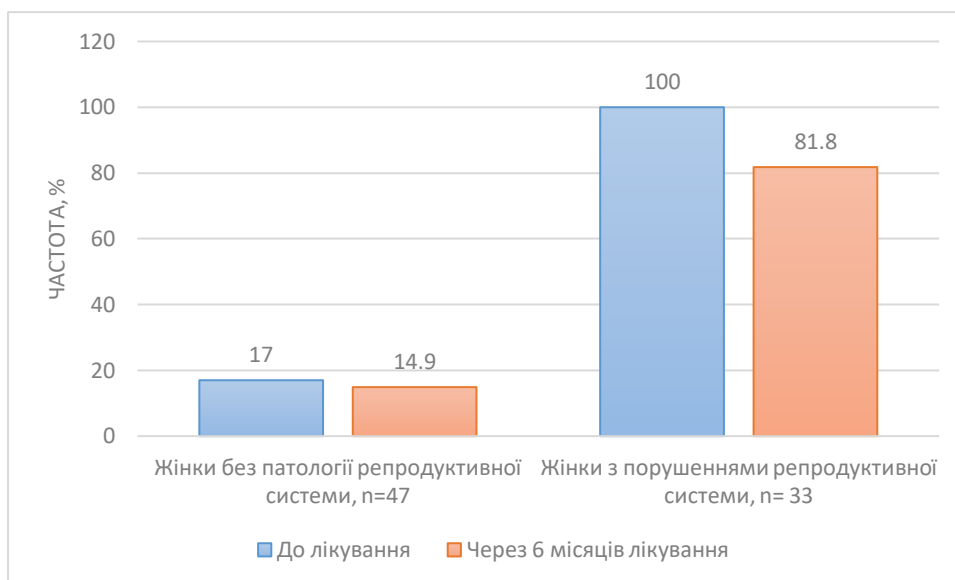


Рисунок 4.1. Питома вага загальної кількості жінок з позагенітальними проявами в порівнюваних групах (%)

Наведені у таблиці 4.18 та на рисунку 4.1 дані свідчать, що у 33 жінок з СГТ навіть після 6-ти місячної замісної терапії левотироксином продовжуються прояви коморбідності у репродуктивній та позагенітальній сферах. Що стосується рівня ТТГ, то у жінок з високою коморбідністю його значення були дещо вищими, ніж у жінок без коморбідності, однак, знаходячись у межах верхніх нормальних значень. Рівень Т₄ не виходив за межі норми, а рівень АТПО у першій групі жінок був вищим, ніж у жінок без коморбідності, табл. 4.19.

Таблиця 4.19

Вміст гормонів тиреоїдної осі і антитіл до тиреопероксидази в крові обстежених жінок (M±m)

Показники	Жінки без патології репродуктивної системи, n= 47	Жінки з порушеннями репродуктивної системи, n= 33
ТТГ, мМО/мл	1,43± 0,12	2,14± 0,23**
Т ₄ , нг/мл	1,46± 0,2	1,13± 0,3
АТПО, ОД/мл	8,1± 1,1	18,3± 1,4*

Примітки: * p< 0,001; ** p< 0,05

Підвищений рівень АТПО супроводжувався присутністю ехографічних ознак аутоімунного процесу в ЩЗ у вигляді зниження ехогенності і ехогенної неоднорідності у 2 жінок (6,1) з порушеннями репродуктивної системи. Що стосується розмірів ЩЗ, то суттєвої різниці між жінками у порівнюваних групах нами не відмічено. Детально проаналізувавши рівень загальної та гінекологічної захворюваності, характер гормональних зрушень і ехографічні зміни в органах малого тазу, сумісно з ендокринологом, вирішено у 33 жінок продовжити замісну терапію левотироксином до 1 року, проводячи їм динамічне спостереження, контроль ехографічного стану ЩЗ та репродуктивних органів.

Крім того, жінкам проводили корекцію гіперпролактинемії селективним агоністом D_2 дофамінових рецепторів з тривалим періодом напіввиведення-карберголіном в дозі 0,5 мг (1 табл.) у два прийоми (0,5 табл. 2 рази в тиждень) під час прийому їжі впродовж 4 тижнів.

Згідно описаним у літературі даним [185] вказаний режим прийому препарату сприяє відновленню овуляції у 67- 89% випадків. В своїй роботі при СПКЯ ми утрималися від стимуляції овуляції гонадотропінами у зв'язку з існуючими ризиками збільшення розмірів ЩЗ [68].

Жінкам без коморбідності і нормальним менструальним циклом знаходилися під спостереженням гінеколога і ендокринолога, причому тиреоїдний стан впродовж року з моменту початку замісної терапії не погіршувався, рис. 4.2, табл. 4.20

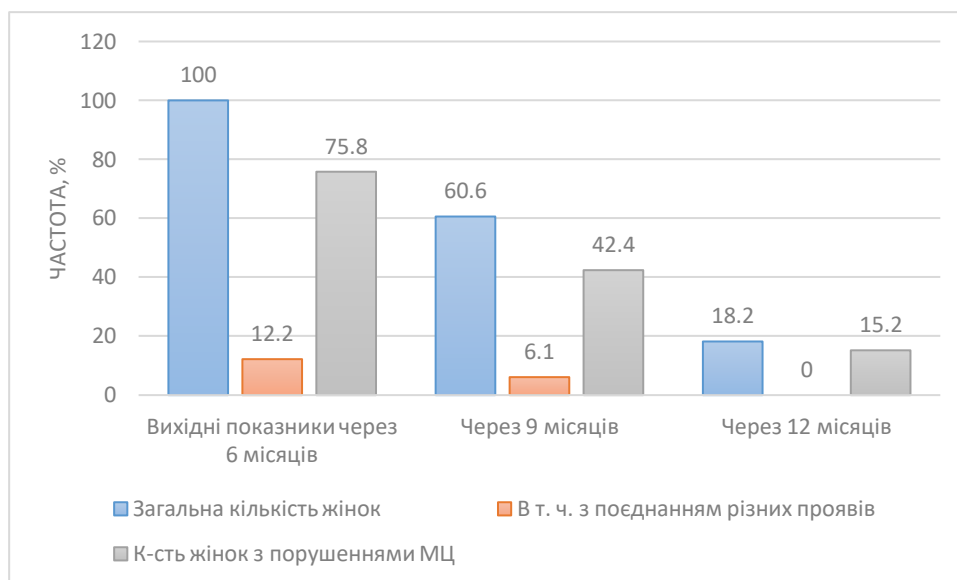


Рисунок 4.2. Розподіл частоти жінок з субклінічним гіпотиреозом та порушеннями в репродуктивній сфері в динаміці продовженої замісної терапії і корекції гіперпролактинемії

Таблиця 4. 20

Динаміка проявів порушень у репродуктивній сфері у жінок з субклінічним гіпотиреозом у процесі продовженої замісної терапії і корекції гіперпролактинемії (абс. ч. %)

Прояви захворювань у репродуктивній системі	Динаміка показників у жінок впродовж 1 року замісної терапії, n= 33		
	Вихідні показники через 6 місяців	Показники через 9 місяців	Показники через 12 місяців
1	2	3	4
Опсоменорея	7 (21,2)	5 (15,2)	1 (3,0)
Олігоменорея	8 (24,2)	4 (12,1)	2 (6,1)
Аменорея	5 (15)	3 (9,1)	2 (6,1)
Дисменорея	4 (12,1)	2 (6,1)	-
Менорагія	1 (3,0)	-	-
Лейоміома матки	3 (9,1)	2 (6,1)	2 (6,1)
Аденоміоз матки	2 (6,1)	1 (3,0)	-
Ендометріоз додатків і малого тазу	6 (18,2)	3 (9,1)	1 (3,0)
СПКЯ	7 (21,2)	5 (15,2)	2 (6,1)

Продовження таблиці 4.20

1	2	3	4
Хронічний сальпінгофорит	3 (9,1)	2 (6,1)	-
Ерозія шийки матки	1 (3,0)	1 (3,0)	-
Мастодинія	4 (12,1)	2 (6,1)	-
Мастопатія	5 (15,2)	3 (9,1)	1 (3,0)
Дисплазія	2 (6,1)	1 (3,0)	-
Гіперплазія ендометрія	1 (3,0)	-	-
Гірсутизм	1 (3,0)	1 (3,0)	-
Безпліддя	6 (18,2)	5 (15,2)	3 (9,1)
- у тому числі первинне	4 (12,1)	3 (9,1)	1 (3,0)

Отже, уже через 3 місяці (9 місяців від початку лікування) частота проявів гінекологічних захворювань суттєво знизилася, загалом більш ніж на 60%, а порушень МЦ- на 79%. Через 6 місяців такого лікування (12 місяців від початку замісної терапії) питома вага жінок з гінекологічною патологією і порушеннями МЦ зменшилась більш ніж у 5 разів.

УЗД органів малого тазу засвідчило, що після 9-ти місячного проведення замісної терапії ехографічні зміни у яєчниках виявлялися у 9 (27,3%) жінок, а після 12-ти місяців лікування- тільки у 3 (9,1%) жінок; у матці- відповідно у 3 (9,1 %) і 2 (6,1%) жінок. Що стосується змін у яєчниках, то через 1 рік лікування виявлено дрібнокістозні утворення і візуалізовано киапсулу у 2 (6,1%) жінок, а у 1 (3,0 %)- зменшення розмірів антральних фолікулів і відсутність домінантного фолікула; у матці- міоматозні вузли невеликих розмірів у 2-х (6,1%) жінок.

Наведені у табл. 4.21 дані свідчать про нормалізацію ехографічних морфометричних показників через 12 місяців лікування, а товщини тіла матки, ендометрію та об'єму яєчника уже через 9 місяців.

Таблиця 4.21

Динаміка показників ехографічної морфометрії матки і яєчників під впливом подовження лікувально- профілактичних заходів (M±m)

Показники ехографічної морфометрії	Динаміка показників у жінок з субклінічним гіпотиреозом, n=33		
	Через 6 місяців лікування	Через 9 місяців лікування	Через 12 місяців лікування
	1	2	3
Ширина матки, мм	56,9± 0,9	58,6± 0,7***	60,9± 0,8*
Довжина матки, мм	66,8± 0,6	67,9± 0,5	71,0± 0,4*
Передньо- задній розмір, мм	41,2± 0,2	42,1± 0,3**	43,9± 0,2*
Товщина ендометрію, мм	9,6± 0,1	10,5± 0,2*	11,8± 0,3*
Об'єм яєчника, см ³	4,9± 0,002	4,4± 0,003*	4,1± 0,001*

Примітки: * p< 0,001; ** p< 0,05; ***p>0,05

Динаміка концентрацій в крові гормонів тиреоїдної і гіпофізарно- яєчничкової осі та АТПО відображена у табл. 4.22.

Таблиця 4.22

Зміни вмісту гормонів тиреоїдної та гіпофізарно- яєчничкової осі та антитіл до тиреопероксидази у обстежених жінок (M±m)

Рівень гормонів у крові	Динаміка показників вмісту гормонів у жінок з субклінічним гіпотиреозом, n= 33		
	Через 6 місяців лікування	Через 9 місяців лікування	Через 12 місяців лікування
	1	2	3
ТТГ, мМО /мл	2,14± 0,23	1,49± 0,16**	1,33± 0,15**
T ₄ , нг/мл	1,13± 0,3	1,35± 0,4***	1,51± 0,2***
АТПО, ОД/мл	18,3± 1,4	11,5± 1,3*	7,7± 1,5*
ПРЛ, нг/мл	27,09± 1,9	18,1± 1,1*	17,2± 1,4*
ФСГ, мМО/мл	7,21± 0,7	8,49± 0,6	9,48± 0,4*
ЛГ, мМО/мл	12,03±1,2	13,22± 0,9	14,41±0,4*
ЛГ/ФСГ	1,68± 0,1	1,56± 0,09	1,52± 0,08*
E ₂ , нг/мл	69,1± 2,3	76,1± 1,9	79,5± 1,1*
П, нг/мл	3,13± 0,2	4,08± 0,2	4,19± 0,1*

Примітки: * p< 0,001; ** p< 0,05; ***p>0,05

В результаті замісної терапії відбулося достовірне зниження рівня ТТГ уже через 9 місяців, що супроводжувалося ще більш вираженим зниженням вмісту в крові АТПО, яке засвідчує доцільність пролонгування прийому левотироксину у жінок з СГТ і коморбідними проявами патології в тому числі і репродуктивній сфері. Водночас, спостерігалось значне збалансування профілю гонадотропних жіночих статевих гормонів через 12 місяців замісної терапії з включенням агоніста дофамінових рецепторів- каберголіну. Позитивні зміни як в тиреоїдному гомеостазі, так і в системі гіпофіз- яєчники та значне зменшення клінічних проявів захворювань в репродуктивній сфері, включно з порушеннями МЦ супроводжувалися і зменшенням клінічних проявів в соматичній і психо- неврологічній сферах, табл. 4.23, рис. 4 3.

Таблиця 4.23

Динаміка частоти екстрагенітальних проявів, абс. ч. (%)

Характер патологічних проявів	Динаміка патологічних ознак у жінок впродовж року замісної терапії, n= 33					
	Через 6 місяців лікування		Через 9 місяців лікування		Через 12 місяців лікування	
	1	2	1	2	1	2
Порушення електропровідності міокарда	3 (9,1)	9,1	2 (6,1)	6,1	1	3,0
Порушення реполяризації міокарда	1 (3,0)	3,0	-	-	-	-
Ознаки міокардіодистрофії	2 (6,1)	6,1	1	3,0	1	3,0
Дисметаболічний кардіосклероз	3	9,1	1	3,0	-	-
Дифузні зміни міокарда	2	6,1	1	3,0	1	3,0
Енцефалопатія	6	18,2	3	9,1	2	6,1
Соматоморфна дисфункція	12	36,4	5	15,2	2	6,1
Астено-невротичний синдром	13	39,4	4	12,1	2	6,1

Продовження таблиці 4.23

Болі в суглобах і м'язах	1	3,0	-	-	-	-
Загальна слабкість	14	42,4	6	18,2	1	3,0
Втомлюваність	2	6,1	-	-	-	-
Головокружіння	1	3,0	-	-	-	-
Головний біль	8	24,2	3	9,1	1	3,0
Сонливість	3	9,1	1	3,0	1	3,0
Шийний остеохондроз	1	3,0	-	-	-	-
Полірадикулоневрит	1	3,0	-	-	-	-
Сухість шкіри	3	9,1	1	3,0	-	-

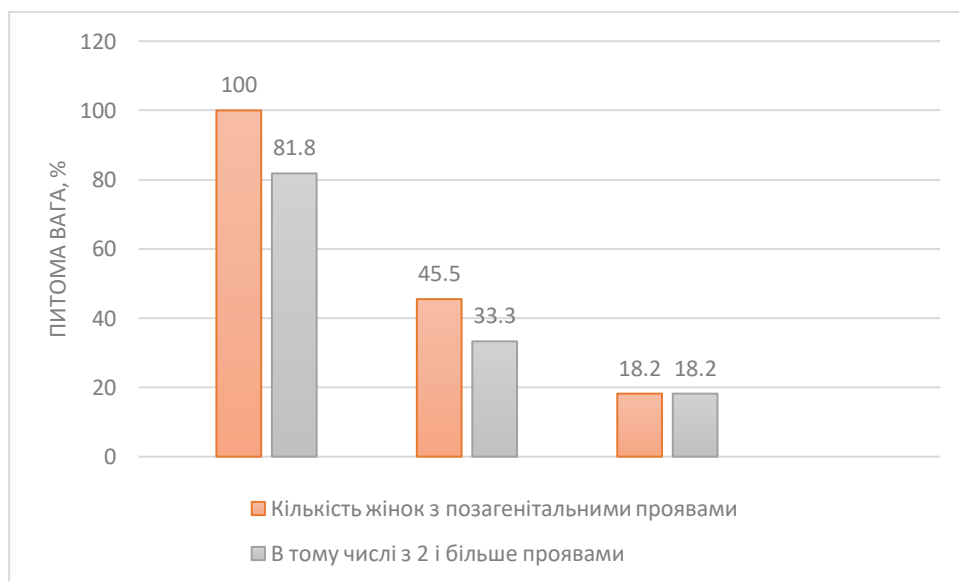


Рисунок 4.3. Пітома вага жінок з позагенітальними порушеннями в порівнюваних групах (%)

Отже, замісна терапія левотироксином впродовж 12 місяців з включенням блокатора дофамінових рецепторів дозволяє, поряд із значним покращенням у репродуктивній сфері, суттєво знизити прояви соматичної патології і нейросоматичного статусу у жінок репродуктивного віку з СГТ та нормалізує гормональний гомеостаз.

Водночас, диференційований підхід до замісної терапії тиреоїдними гормонами дозволив знизити частоту проявів соматичної патології і нейро-соматичних маніфестацій до 17,5% (14 жінок з 80), а в генітальній сфері- до 7,5% (6 жінок). За рік лікування вагітність наступила у 5 жінок з 8 (62,5%), які в подальшому спостерігалися згідно затверджених протоколів і рекомендації, завершивши вагітність нормальними пологами. У решти 3 жінок мали місце неендокринні причини безпліддя.

Висновки.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про доцільність проведення замісної терапії левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ, оскільки даний стан супроводжується високою коморбідністю в соматичній і репродуктивній сферах. Приблизно у 60% жінок коморбідність зникає уже при 6-ти місячному прийомі тиреоїдних гормонів, зокрема частота патології з боку шлунково-кишкового тракту зменшилася майже у 5 разів (з 6,3% до 1,3%), з боку серцево-судинної системи- майже у 2,5 раз , сечо-видільної системи у 2,5 разів (2,5% до лікування та 0 випадків після 6-місячної терапії), захворювання очей- з 3,8% до 1,3%. Що стосується порушень у нейро-соматичній та психологічній сфері, то, через 6 місяців лікування, частота цих порушень зменшилась з 85% до 28,8%.

У випадку збереження коморбідних проявів, порушення МЦ і гінеоклогічних захворювань, терапія левотироксином має бути продовжена до 12 місяців під спостереженням ендокринолога. Водночас, для нормалізації МЦ додатково доцільною є ліквідація гіперпролактинемії блокаторами дофамінових рецепторів.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Варченко ЛМ. Эффе́кты заместительной терапии левотироксином на репродуктивную систему и нейросоматический статус женщин детородного возраста при субклиническом гипотиреозе. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2017;7(3):330-4.

2. Варченко ЛМ. Замісна терапія левотироксином у відновленні репродуктивного здоров'я і покращення якості життя жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом. *Здоров'є жінчини*. 2017;(10):39-42.
3. Венцківський БМ, Варченко ЛМ. Замісна терапія левотироксином у збалансуванні гормональних взаємовідношень при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку. *Здоров'є жінчини*. 2018;(7):46-8.
4. Ventskovsky B, Varchenko L. Reproductive health and its restoration in subclinical hypothyroidism in women of fertile age. *Репродуктив. здоров'є. Вост. Європа*. 2018;8(5):640-8.
5. Варченко ЛМ. Вплив левотироксину на покращення репродуктивного здоров'я та відновлення якості життя жінок фертильного віку з субклінічним гіпотиреозом. В: Зб. наук. пр. Всеукр. міждисциплінар. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Берез 1-2. Тернопіль: Вид-во "Підручники і посібники"; 2018. с. 20-1.
6. Варченко ЛМ. Гіперпролактинемія у жінок фертильного віку з субклінічним гіпотиреозом та її корекція замісною терапією левотироксином. *Журн. Нац. акад. мед. наук України*. 2018;(Спец вип, Матеріали наук.-практ. конф. молодих вчених, присвяч. 25-річчю Нац. акад. мед. наук України; 2018 Берез 23; Київ):25.
7. Варченко ЛМ. Тактика лікаря-гінеколога для відновлення репродуктивного здоров'я і покращення якості життя у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки; 2018 Трав 10-11; Вінниця. Вінниця: ТОВ "Нілан-ЛТД"; 2018. с. 11-2. 7. Варченко ЛМ.
8. Менеджмент субклінічного гіпотиреозу у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я. *East Europ. Scient. Journ.* 2020;2(54):14-8.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З РІЗНОЮ ВИРАЖЕНІСТЮ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ПРИ СУБКЛІНІЧНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

Якість життя (ЯЖ)- поняття, запозичене з соціології, під яким розуміють здатність індивідуума функціонувати в суспільстві і є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального статусу, що має суб'єктивне сприйняття. Що стосується медицини, то ЯЖ обумовлюється передусім станом здоров'я (в літературі- “health-related quality of life”). Однак, на практиці частіше застосовується загальний термін- “якість життя”, якого ми і будемо дотримуватись, розуміючи, що перш за все, мова йтиме про ЯЖ, пов'язану із станом здоров'я [186].

ЯЖ хворої людини виступає інтегральним показником її стану і складається з фізичного, психологічного і соціального компонентів.

Як було вказано раніше, з двох типів опитувальників (загальні і спеціальні для кожного захворювання) ми використали загальний опитувальник Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF 36), який користується широкою популярністю у зв'язку з його можливістю оцінювати пацієнтів з різними нозологіями, що особливо важливо при ГТ в умовах його високої коморбідності [35]. Водночас, він має високу чутливість, є досить коротким і доступним до використання, зручним і ефективним, табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Показники якості життя у обстежених жінок (M±m)

Показники якості життя	I група, n= 113	II група, n=65	p
1	2	3	4
Фізичне функціонування (PF)	46,2± 4,8	20,3± 5,9	< 0,001
Рольове функціонування (RP)	44,9± 4,6	21,7± 5,1	< 0,001
Інтенсивність болю (BP)	59,9± 3,6	42,1± 4,1	< 0,001

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
Загальне здоров'я (GH)	47,1± 4,3	29,9± 2,9	< 0,001
Життєва активність (VT)	40,8± 2,9	22,3± 3,3	< 0,001
Соціальне функціонування (SF)	50,1± 2,7	31,6± 1,9	< 0,001
Емоційне функціонування (RE)	62,3± 2,1	34,9± 1,7	< 0,001
Психологічне здоров'я (MN)	52,7± 3,4	29,1± 2,7	< 0,001

В групі жінок з СГТ спостерігаються середні показники ЯЖ по 7 шкалам, і тільки по шкалі емоційного функціонування- підвищений рівень. З поглибленням коморбідних проявів у жінок з МГТ, показники ЯЖ достовірно знижуються, а по шкалі “біль” знаходяться в межах, характерних для середнього рівня. Значення загальних показників фізичного і психічного компонентів здоров'я у жінок обох груп показані на рисунку 5.1

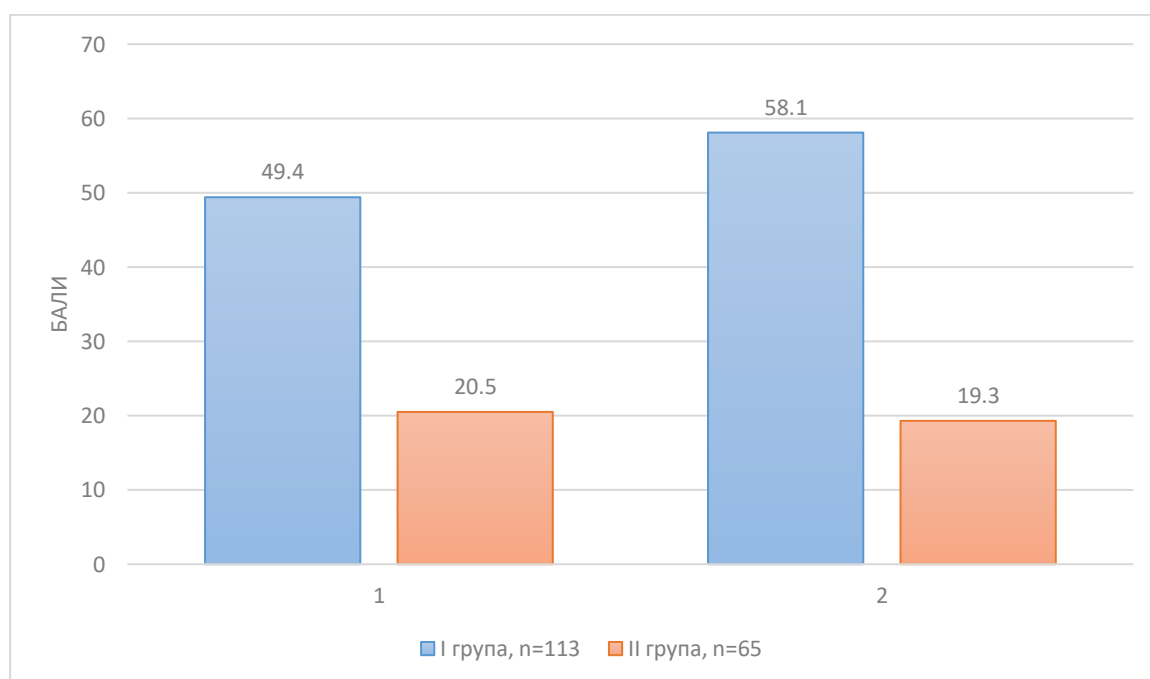


Рисунок 5.1. Рівень фізичного і психічного компонентів здоров'я у жінок репродуктивного віку з різною вираженістю гіпотиреозу (M±m)

У жінок з МГТ виявлено знижений рівень фізичного і низький рівень психічного компоненту здоров'я. Натомість, у жінок з СГТ обидва компоненти ЯЖ знаходилися в межах середніх значень.

Аналіз отриманих показників ЯЖ показав їх значне погіршення з поглибленням коморбідності у жінок репродуктивного віку з МГТ у порівнянні із жінками з СГТ. В той же час, у останніх спостерігалось зниження ЯЖ як у фізичному, так і у психічному компонентах. Причому, у фізичному компоненті здоров'я жінки обох груп відмічали обмеження у виконанні повсякденних фізичних навантажень, що потребувало прикладання додаткових зусиль та часу для виконання звичних робіт. Усі ці зміни у більшості випадків спричиняли зниження самооцінки власного здоров'я, в тому числі і в порівнянні зі своїми знайомими. Показники ЯЖ у жінок з МГТ були достовірно нижчими, ніж у жінок з СГТ, внаслідок поглиблення негативної самооцінки за досліджуваними показниками. Схожі погіршення відмічали жінки як 1, так і 2 групи і в показниках, що характеризують психічний компонент ЯЖ. Так, жінки з СГТ рідко почували себе бадьорими, часто сильно нервували, були невдоволеними і рідко- спокійними, повними сил і енергії. Усе це інколи, або часто, чинило перешкоди для спілкування з оточуючими. Такі жінки часто нервували, були невдоволеними, засмученими, втомленими. Щодо емоційного функціонування, жінки з СГТ вказували на необхідність збільшення часу на виконання звичної роботи, виконували її в меншому об'ємі, а також, з меншою акуратністю.

Вкрай високий рівень коморбідності у жінок з МГТ супроводжувався достовірним погіршенням усіх показників самооцінки ЯЖ.

Замісна монотерапія препаратами левотироксину уже через півроку сприяла значному покращенню всіх показників ЯЖ у 47 жінок репродуктивного віку з СГТ. В той же час, у 33 жінок основної групи, в яких збереглися прояви порушень у репродуктивній сфері на фоні лабораторних ознак гіперпролактинемії, показники ЯЖ не покращилися. Продовження замісної терапії з включенням препарату каберголіну на 9-й місяць загального терміну лікування, значно покращило всі показники ЯЖ, а через 12 місяців- досягнуто,

поряд із значним зниженням коморбідних проявів, статистино достовірного покращення показників ЯЖ за всіма характеристиками, табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Динаміка показників якості життя під впливом лікувально-профілактичних заходів ($M \pm m$)

Показники якості життя	До лікування, n= 80	Після 6 місяців лікування без гінекол. патології, n= 47	Жінки з проявами гінекологічної патології, n= 33		
			Через 6 місяців	Через 9 місяців	Через 12 місяців
	1	2	3	4	5
Фізичне функціонування (PF)	45,8± 5,1	84,8± 1,3*	62,7± 4,9*	76,2± 1,8**	83,9± 1,1
Рольове фізичне функціонування (RP)	45,1± 4,8	88,7± 2,1*	62,1± 5,7*	79,7± 2,8**	89,1± 1,8
Інтенсивність болю (BP)	58,7± 3,8	96,1± 1,5*	75,7± 1,2*	83,7± 2,7**	96,4± 1,3
Загальне здоров'я (GH)	48,3± 4,7	95,9± 2,9*	63,5± 3,1**	80,8± 2,9*	96,2± 2,7*
Життєспроможність (VT)	41,1± 3,0	92,3± 2,7*	56,1± 3,1*	77,4± 2,1**	92,7± 2,3**
Соціальне функціонування (SF)	50,6± 2,9	92,9± 2,8*	62,7± 1,8*	78,6± 2,6*	93,1± 2,6*
Емоційне функціонування (RE)	61,9± 2,2	97,1± 2,6*	69,8± 1,3**	81,7± 3,1*	97,4± 2,5*
Психологічне здоров'я (MH)	53,1± 3,5	93,8± 2,0*	65,4± 2,9**	83,5± 2,2*	94,1± 1,9*

Примітки: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$

Наведені в таблиці дані свідчать, що замісна терапія левотироксином впродовж 6 місяців, поряд із зменшенням коморбідності сприяє значному

покращенню всіх показників ЯЖ. Показники у жінок з низькою коморбідністю без проявів гінекологічної патології і порушення МЦ значно перевищують аналогічні показники у жінок з такими проявами і ознаками коморбідності. В останніх випадках показники ЯЖ все ще статистично достовірно вищі, ніж у жінок до лікування, але достовірно нижчі, ніж при мінімальній коморбідності.

Зміни загальних показників фізичного і психічного компонентів ЯЖ в залежності від тривалості лікувально- профілактичних заходів представлено на рис. 5.2.

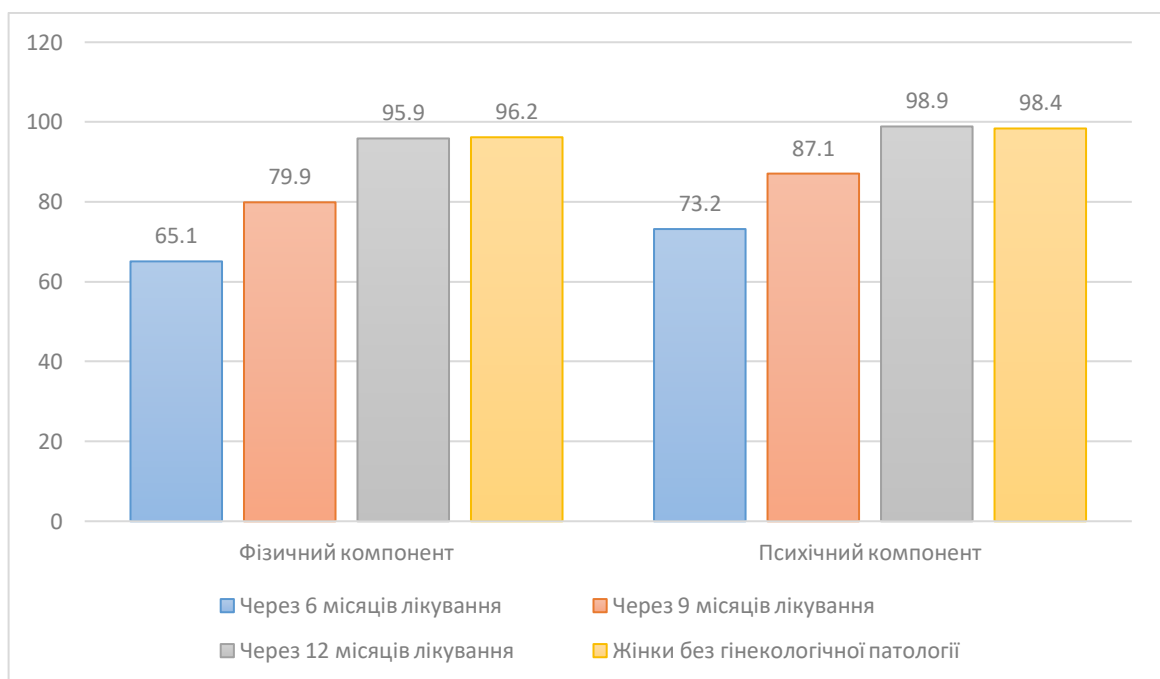


Рисунок 5.2. Динаміка загальних показників фізичного і психічного компонентів якості життя в залежності від тривалості лікувальних заходів

Висновки.

Використані нами принципи лікувально- профілактичних заходів у жінок з СГТ, без поліпрагмазії, поряд з регресом проявів коморбідності, в тому числі і у репродуктивній системі і характері МЦ значно підвищують показники ЯЖ.

Таким чином, оцінка ЯЖ може використовуватись як інтегральний критерій ефективності лікування жінок з порушенням МЦ на тлі СГТ, поряд з оцінкою основних симптомів даного коморбідного стану як важливий показник і

чинник, що свідчить про розвиток патологічних станів та ефективність лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали розділу опубліковані в наступних роботах:

1. Венцковский БМ, Варченко ЛМ. Функциональные нарушения менструального цикла и нейросоматические проблемы у женщин репродуктивного возраста с субклиническим и манифестным гипотиреозом. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2017;7(1):10-5.
2. Ventskovsky B, Varchenko L. Reproductive health and its restoration in subclinical hypothyroidism in women of fertile age. Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. 2018;8(5):640-8.
3. Варченко ЛМ. Вплив левотироксину на покращення репродуктивного здоров'я та відновлення якості життя жінок фертильного віку з субклінічним гіпотиреозом. В: Зб. наук. пр. Всеукр. міждисциплінар. наук.-практ. конф. Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику; 2018 Берез 1-2. Тернопіль: Вид-во "Підручники і посібники"; 2018. с. 20-1.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Реалізуючи поставлену мету на першому етапі роботи нами проведено вивчення структури загальної та гінекологічної захворюваності, стану тиреоїдної і репродуктивної системи і ЯЖ у 113 жінок з СГТ і 65 жінок з МГТ (відповідно I і II група) у віці від 23 до 35 років, тобто репродуктивного віку. Середній вік жінок I групи ($27,93 \pm 0,96$ років) і II групи ($28,61 \pm 1,02$) статистично не різнився ($p > 0,05$).

Важливим фактором є тривалість ГТ [176], яка склала в середньому $4,1 \pm 0,8$ років у I; $5,9 \pm 1,3$ роки у жінок II групи.

Серед жінок II групи спостерігалася достовірно вища ($p < 0,05$) маса тіла (майже на 15%), що співвідносно з літературними публікаціями [19,176].

У кожної четвертої жінки (24,8%) і СГТ і у половини жінок з МГТ (50,8%) в анамнезі виявлені ті чи інші ендокринопатії, у першу чергу захворювання ЩЗ у родичів, що доповнює раніше отримані дані [154].

Якщо тільки кожна 10-а жінка з СГТ за своєю професією працювала в нічний час і кожна 5-а в управлінському апараті, тобто в умовах виробничого психо-емоційного стресу, то при МГТ таких жінок було у 3 і 2,5 рази більше.

Рівень ТТГ в крові жінок з СГТ, перебуваючи на вищих за верхню референтну межу для здорових рівнях, все-таки у 8 разів менший, ніж у жінок з МГТ. Рівень Т4 у жінок I групи знаходився у межах норми, а у жінок II групи - у 2,5 разів знижений ($p < 0.001$).

Заслуговують на увагу дані про вміст титру АТТПО, який виявився дещо підвищеним у жінок з СГТ і значно підвищеним (більш, ніж у 14 разів) у жінок з МГТ, що підтверджують дані інших авторів [38,80,175,178] про беззаперечну роль аутоімунних процесів у формуванні та прогресуванні ГТ.

У всіх жінок з МГТ при УЗД виявлені структурні зміни у ЩЗ, причому, більш, ніж у кожної 3-ї жінки - вогнищеві та дифузні зміни, а майже у кожної 10-ї жінки - кістозні утворення. Серед жінок з СГТ ехографічні зміни в ЩЗ

спостерігали в 14 разів рідше, а вираженість їх була мінімальною (знижена ехогенність та неоднорідність структури ЩЗ). Одним із пояснень отриманих даних може бути присутність значно більшої аутоімунізації (надто високі титри АТТПО) у жінок II групи.

Для жінок II групи характерною ехографічною ознакою погіршення стану ЩЗ виступають зменшення на 50% об'єму залози та більш, ніж у 2 рази вкорочення перешийку в порівнянні з жінками I групи. Наші дані доповнюють результати інших авторів [171,172].

Отже, при МГТ виявлено виражену гіпоплазію ЩЗ зі значними структурними соноскопічними змінами у порівнянні з жінками з СГТ. Усе це відбувається на фоні вкрай високого титру АТТПО, тобто значної аутоімунізації, а його зростання при прогресуванні ГТ підтверджують дані інших авторів про наявність аутоімунних механізмів у формуванні та прогресуванні гіпотиреоїдного стану.

Аналіз рівня позагенітальних патологічних станів показав їх присутність у половини жінок з СГТ і у всіх жінок з МГТ. Питома вага захворювань нервової і серцево-судинної системи серед жінок I групи виявилася у 2 рази, а шлунково-кишкового тракту і сечовидільної системи та захворювання очей- у 3 рази нижчою в порівнянні з жінками II групи. Поєднання захворювань декількох органів і систем у жінок з МГТ було в 10 разів частіше, ніж у жінок з СГТ.

Частота окремих проявів патології серцево-судинної системи у жінок з СГТ виявилася у декілька разів меншою у порівнянні з жінками з МГТ: зміни при ЕКГ, такі як порушення електропровідності в міокарді- в 2,5 разів, порушенні процесів реполяризації в міокарді- більш, ніж у 4 рази, ознаки міокардіодистрофії- в 3,5 разів, дисметаболічний кардіосклероз- у 2 рази, дифузні зміни міокарду- у 2,4 рази. Разом з тим, клінічні маніфестації захворювань серцево-судинної системи у жінок II групи були значно вищими в порівнянні з жінками I групи: стійка гіпертензія- більше, ніж у 2,5 рази, прояви генералізованої ангіопатії- майже 2 рази, варикозна хвороба- більш, ніж у 3 рази, набряки- більше, ніж у 6 разів, а пролапс мітрального клапана- в 4,5 разів.

Порушення у нейросоматичній сфері у жінок з СГТ у порівнянні з жінками з МГТ спостерігалися зі значно меншою частотою: енцефалопатія майже в 3 рази, вегето-судинна дистонія- в 1,8 разів, астено-невротичний синдром- майже в 1,5 разів, болі в суглобах і м'язах- у 3,5 разів, загальна слабкість- в 1,3 рази, втомлюваність- в 2,8 разів, головокружіння- в 3 рази, головні болі- в 2 рази, сонливість- в 1,5 рази, тривога, роздратованість та емоційна лабільність- в 3,5 разів, погіршення пам'яті- майже в 3 рази, прояви остеохондрозу хребта- в 5 разів, полірадикулоневрит- більш, ніж у 4 рази, закрепи- більше, ніж у 6 разів, випадіння волосся- більш, ніж у 4 рази, сухість шкіри- в 1,2 рази рідше.

Прояви гастродуоденіту у жінок I групи спостерігалися в 5 разів, хронічного панкреатиту- в 7, холециститу і ангіохоліту- в 3 рази рідше, ніж у жінок II групи. Щодо патології сечовидільної системи, то у жінок з СГТ, поряд з меншою частотою (майже у 3,5 рази) спостерігалася і більш легка їх форма. Серед захворювань сечовидільної системи у жінок I групи зафіксовано хронічний пієлонефрит у 1,8% і хронічний цистит у 0,9% випадків.

Натомість, у жінок 2 групи з МГТ усі 6 випадків виявленої патології сечовидільної системи діагностовані як хронічний пієлонефрит

Аналогічний характер виявлено і у важкості і частоті проявів захворювань очей та анемії.

Загалом, у 84,1% жінок з СГТ і у всіх 100% жінок з МГТ виявлено ті чи інші екстрагенітальні патологічні стани, у тому числі у 82,3% і 100% відповідно- ураження 2-х і більше органів і систем.

Отже, нами підтверджено, що навіть при незначних порушеннях тиреоїдної функції у жінок з СГТ [9,18-22] уже спостерігаються порушення в багатьох органах і системах всього організму на фоні дисбалансу тиреоїдних гормонів [19], що свідчить про формування "коморбідності" або "коморбідного стану"; з посиленням ознак ГТ (при МГТ) коморбідність поглиблюється.

Порушення у позагенітальній сфері при СГТ і, особливо, при МГТ супроводжувалися функціональними і органічними проявами і у репродуктивній системі. Так, середній вік настання менархе у жінок I групи на

1,6 років раніше, ніж у жінок II групи ($p < 0,05$). Якщо порушення МЦ за типом опсоменореї майже однакове в обох групах, то олігоменорея у жінок II групи зустрічалася в 1,3, дисменореї майже в 1,2 рази частіше, а аменореї- в 2,8, менорагії- в 2,6, метрорагії- в 2,8 разів частіше. Якщо серед жінок I групи питома вага порушень МЦ склала 61,9%, то у жінок II групи- 96,9%, що більше, ніж у 1,5 рази.

Частота жінок з органічними гінекологічними захворюваннями серед жінок з СГТ склала 90,0%, у тому числі з декількома нозологіями- 6,2%.

Серед жінок II групи питома вага лейоміоми матки була в 1,4 рази вищою, ендометріозу та, зокрема, аденоміозу- майже в 1,5 разів кожного, кістозних утворень яєчників- в 1,7, СПКЯ- в 1,4 рази, хронічного сальпінгофориту- в 2,1, ерозії шийки матки- в 2,5, мастодинії- в 2 рази, фіброзно-кістозної мастопатії- в 1,6, дисплазії шийки матки та залозисто-кістозної гіперплазії ендометрію- більш, ніж у 2 рази, вагініту- в 1,7, а гірсутизму- в 1,3 рази більше у порівнянні з жінками I групи.

Виявлена нами висока питома вага як позагенітальних, так і функціональних та органічних захворювань репродуктивної системи серед жінок репродуктивного віку з СГТ, а також їх значне поглиблення при МГТ підтверджують існуючу думку про існування спільних патогенетичних механізмів формування, тобто коморбідності, як і значну роль у цих процесах дисбалансу функції ЩЗ в умовах її гіпофункції [184].

Порушення у репродуктивній системі при ГТ спричинили самовільні викидні у 8,8% жінок з СГТ і у 13,8% жінок з МГТ (більше, ніж в 1,6 разів). Неплідність у жінок II групи мала місце у 2 рази частіше, ніж у жінок I групи.

Питома вага жінок з одними пологами в анамнезі в I групі в 1,5 разів вища, а з двома і більше пологами- майже у 2 рази вища, в порівнянні із жінками II групи.

Важливою характеристикою стану репродуктивної системи виявилася ехографічна картина внутрішніх статевих органів (матки і яєчників). УЗ-морфометрія матки показала, що у жінок з СГТ виявляються ознаки гіпоплазії

матки, які значно поглибилися у жінок з МГТ. Так, ширина тіла матки у жінок II групи на 12%, довжина тіла матки- на 13%, передньо-задній розмір- майже на 18%, товщина ендометрію- на 13% більші, ніж у жінок I групи. Серед жінок з МГТ у 2,3 рази частіше виявлялись структурні ехографічні зміни в тілі матки, ніж у жінок з СГТ. У тому числі міоматозні вузли в 1,7 разів, так само, як і вогнища аденоміозу, поліпи ендометрію- в 3,5 разів, а дрібнокістозні включення ендометрію- в 3 рази.

Ехографічні зміни в матці супроводжувалися збільшенням у 1,5 разів середніх значень об'єму яєчника в II групі у порівнянні з жінками I групи (дрібнокістозні включення в 2,5 рази, візуалізація капсули яєчника- майже у 3 рази) як і функціонального виснаження яєчників (зменшення розмірів фолікулів- у 3,5 рази, відсутність домінантного фолікула- в 2,6 разів). Причому, питома вага жінок з означеними ехографічними змінами яєчників склала у жінок з СГТ дещо менше половини, а при МГТ такі ознаки виявлені у всіх жінок.

Зміни з боку репродуктивної системи та позагенітальних органів і систем виявлені як при загальноклінічних обстеженнях, так і при ультразвуковому дослідженні та супроводжувалися дисбалансом гормональних взаємовідношень в системі гіпофіз-гонади. В першу чергу, виявлено підвищення рівня ПРЛ при СГТ до значень, що характерні для гіперпролактинемії- вище 25 нг/мл ($37,3 \pm 8,91$ нг/мл). Гіперпролактинемія у жінок з СГТ супроводжувалася зниженням вмісту ЛГ. Що стосується рівнів ФСГ, різниці не вивлено ($p > 0,05$), хоча у жінок з МГТ даний показник був на 10% меншим, в порівнянні з жінками з СГТ.

Відповідним чином, у жінок з СГТ співвідношення ЛГ/ФСГ було на 25% нижчим нижньої межі норми у пізню проліферативну фазу (1,5). З поглибленням гіпотиреоїдного стану у жінок з МГТ, співвідношення ЛГ/ФСГ було в 2,4 рази меншим, ніж у жінок з СГТ. Такі значення показників рівнів гіпофізарних гонадотропінів і, особливо, співвідношення ЛГ/ФСГ гальмують процеси трансформації і дозрівання фолікулів, наслідком чого є порушення МЦ

і фертильності, що в подальшому приводить до безпліддя, ускладненого перебігу вагітності, самовільних абортів.

Отримані нами результати розширюють раніше виявлені [51,61,122] дані про значний гормональний дисбаланс при гіпотиреоїдних станах, у тому числі і гіперпролактинемію.

Наслідком гіпофізарного дисбалансу гонадотропінів стала гіпопродукція яєчниками статевих стероїдних гормонів, що поглиблюється з прогресуванням ГТ. Так, у жінок з СГТ рівень E2 на 16% вищий ($p < 0,05$), а П- на 61% ($p < 0,001$) в порівнянні із жінками з МГТ.

Результати самооцінки ЯЖ за допомогою загального опитувальника MOS SF 36 у жінок з СГТ показали середні показники за всіма шкалами, крім шкали емоційного функціонування, за якою виявлено підвищений рівень значень. У жінок з МГТ, тобто при прогресуванні проявів гіпотиреозу, показники знижені, і тільки по шкалі “біль”-знаходились на середньому рівні. Аналіз показників за окремими шкалами виявив, що у жінок з МГТ, в порівнянні із жінками з СГТ дані, що характеризують фізичне функціонування у 2,3, рольове функціонування- у 2,1, загальне здоров'я- в 1,6, життєспроможність- в 1,8, соціальне функціонування- в 1,6, емоційне функціонування- в 1,8, психологічне здоров'я- в 1,8 разів менше, і тільки за шкалою “біль”- в 1,4 рази менше. Рівень загального показника фізичного компонента здоров'я у жінок з МГТ в 2,4, а психічного- в 3 рази менше в порівнянні із жінками з СГТ.

Отже, результати першого етапу дослідження засвідчили, що у жінок репродуктивного віку на тлі СГТ спостерігаються клінічні прояви у соматичній, нейро-психологічній та репродуктивній сферах на фоні як ехографічних змін в структурі геніталій і гормонального дисбалансу в осі гіпофіз-яєчники. Іншими словами, спостерігаються прояви “коморбідності”, тобто одночасне ураження декількох органів і систем. Про взаємозв'язок виявлених змін з гіпофункцією ЩЗ свідчило значне поглиблення патологічних проявів, ехографічних ознак порушень і гормонального дисбалансу при МГТ, що усугубляло коморбідність.

Тобто, у жінок репродуктивного віку, в яких виявляється незначне підвищення рівня ТТГ при нормальному вмісті Т4 в крові і відсутності виражених змін структури ЩЗ при УЗД, застосування терміну “субклінічний” може розглядатися тільки як спонукання лікаря до поглибленого комплексного обстеження таких пацієнок, у тому числі визначення їх власного відношення до своєї ЯЖ, як інтегральної характеристики здоров’я в умовах коморбідного стану. Отримані нами дані свідчать про зниження всіх показників, що характеризують ЯЖ при її оцінці за допомогою загального самоопитувальника MOS SF 36.

За результатами першого етапу дослідження нами розроблено і застосовано алгоритм лікувально-профілактичних заходів покращення РЗ і ЯЖ у жінок з СГТ. Алгоритм склав п’ять послідовних кроків у діях лікаря, які ґрунтуються на клініко-анамнестичних, інструментальних і гормональних дослідженнях і оцінці ЯЖ з метою оцінки глибини коморбідності і патогенетичної корекції маніфестацій появив. По-перше, всім жінкам, у яких при первинному огляді гінеколога виявлені порушення МЦ, або інші проблеми в репродуктивній сфері, і які виявляють скарги на кардіо- васкулярні, нейро-психологічні порушення, або порушення з боку інших органів, а, особливо, при уже діагностованих патологічних станах проведено обстеження тиреоїдної функції (визначення рівнів у крові ТТГ і Т4, АТТПО та УЗД ЩЗ). Така необхідність обумовлена високою коморбідністю при порушенні РЗ, пов’язаною з патологією ЩЗ, в тому числі ГТ. Особливо актуальним у таких випадках було виявлення СГТ, як раннього прояву ГТ, оскільки при подальшому його прогресуванні у МГТ коморбідність посилюється, а ступінь порушення РЗ поглиблюється.

Дослідження стану тиреоїдної системи проводилося всім жінкам репродуктивного віку при плануванні вагітності та неплідності, навіть при відсутності явних порушень з боку ЩЗ.

Окрім обстеження ЩЗ ендокринологом, у жінок з підозрою на СГТ, при наявності показань, проводили і огляд інших спеціалістів (терапевт, кардіолог,

невропатолог, офтальмолог, гастро-ентеролог), а також додаткові інструментальні обстеження- ЕКГ.

Комплекс обстеження, окрім загального і тиреоїдологічного, включало і розширене гінекологічне дослідження з визначенням гормонів гіпофізарно-яєчникової осі, УЗД матки і яєчників та оцінкою їх структури, розмірів, а також вимірювання товщини ендометрію.

Обстеженню підлягали і молочні залози, як дуже важливий гормонозалежний орган і, при виявленні патологічних змін- консультація мамолога для вибору адекватної подальшої тактики.

По-друге, при підтвердженні СГТ, після узгодження з ендокринологом, таким жінкам призначали замісну терапію левотироксином в дозах, рекомендованих Американською асоціацією ЩЗ у якості стандарту [28], тобто 1 мкг на 1 кг маси пацієнта впродовж 6 місяців.

По-третє, по завершенню вказаного терміну, повторно оцінювали стан тиреоїдної системи, характер і динаміку виявлених на початку змін у органах і системах поза ЩЗ і стан репродуктивної системи, включно з гормональними дослідженнями і УЗД органів малого тазу.

По-четверте, у жінок з позитивним ефектом замісної терапії (нормалізація функції тиреоїдної системи, зникнення патологічних проявів в органах і покращення нейро- психологічного стану та функції репродуктивної системи) продовжували динамічне спостереження сумісно з ендокринологом.

При відсутності вираженого покращення в гінекологічній сфері, на фоні підвищеного рівня ПРЛ та збереженої коморбідності, після узгодження з ендокринологом, замісну терапію продовжували до 12 місяців з паралельною корекцією гіперпролактинемії агоністом дофамінових рецепторів каберголіном. По завершенні 12 місяців, повторно оцінювали всі вищеперераховані показники, і, при збереженні коморбідності, в кожному конкретному випадку проводили індивідуальний вибір подальшої тактики, в залежності від того, які цілі ставить перед лікарем пацієнтка (нормалізація МЦ, настання вагітності тощо).

По-п'яте, визначали рівень ЯЖ загальним опитувальником MOS SF-36, як інтегрального показника здоров'я при коморбідних станах. Рівень ЯЖ оцінювали до початку, через 6 та через 12 місяців корекції порушень.

Особливу увагу звертали на уникнення поліпрагмазії, надаючи перевагу корекції порушення тиреоїдного гомеостазу, ґрунтуючись на рекомендаціях Американської Асоціації Щитовидної Залози. Для цього на другому етапі дослідження проведено замісну монотерапію препаратми левотироксину у 80 жінок репродуктивного віку з СГТ, які склали основну групу. У контрольну групу для порівняння включено 33 жінки аналогічного віку з СГТ, у яких замісна терапія не проводилася. За віком і тривалістю гіпотиреоїдного стану жінки обох груп не відрізнялися ($p > 0,05$). Аналогічна ситуація мала місце і в антропологічних характеристиках жінок обох груп. Препарати левотироксину жінки приймали 1 раз в день, за 30 хв до сніданку, в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла (50-75 мкг). До призначення замісної терапії жінки основної групи отримували лікування порушень РЗ та інших позагенітальних проявів препаратами різних фармакологічних груп (від 5 до 8 препаратів, часто в один і той же проміжок часу). Під час другого етапу нашого дослідження жінкам основної групи ніяких фармакологічних середників, крім левотироксину впродовж 6-ти місяців не призначали. Впродовж усього часу спостереження жодних побічних проявів, у тому числі ознак передозування, не відмічалось.

Показники вмісту в крові ТТГ, Т4 та АТТПО в основній та контрольній групі статистично не різнилися ($p > 0,05$).

Рівень ТТГ у жінок основної групи через 6 місяців замісної терапії знизився на 80%, набувши меж референтних норм. Рівень АТТПО зменшився на 55% ($p < 0,05$), однак зберігся у всіх обстежених жінок. Вміст Т4 після піврічного курсу лікування статистично не відрізнявся, хоча і підвищився на 17,5% в порівнянні з початковими значеннями.

Різниця в питомій вазі жінок з ехографічними змінами в ЩЗ, як і в частоті таких проявів, як зниження ехогенності та ехогенна неоднорідність між групами була незначною, а саме: питома вага в контрольній групі на 25%

менше, зниження ехогенності- на 20% більше, а ехогенна неоднорідність- на 66% більше, ніж в основній групі.

Піврічна замісна терапія призвела до зменшення питомої ваги ехографічних змін ЩЗ в 3 рази, зниження ехогенності- в 2 рази, а ехогенної неоднорідності- в 4 рази. Водночас, у жінок основної групи до замісної терапії площа виявлених змін в ЩЗ при найбільшому перерізі візуалізації не відрізнялася від такої у жінок контрольної групи; після 6-ти місячного лікування показник зменшився більш, ніж у 2 рази.

Загальний об'єм тканини ЩЗ та ширина її перешийка у жінок основної і контрольної групи статистично не відрізнявся ($p > 0,05$). В основній групі після піврічного лікування об'єм залози збільшився на 3%, а ширина перешийка зменшилась на 40%, однак показники перебували в межах статистичної помилки ($p > 0,05$).

Серед жінок основної групи виявлено на 7% більше захворювань серцево-судинної системи, ніж в контрольній групі, на 1,6% менше захворювань нервової системи, на 20%- сечовидільної системи, на 60%- захворювань очей і на 3% більше- захворювань шлунково-кишкового тракту. Поєднана патологія в основній групі зустрічалася на 27% частіше, ніж у контрольній групі.

В основній групі частота проявів патології серцево-судинної системи після 6-ти місячної замісної терапії значно зменшилися: порушення електропровідності міокарду- в 2 рази, порушення реполяризації міокарду- в 2 рази, ознаки міокардіодистрофії- в 2,5 разів, дисметаболічний кардіосклероз- в 1,8 разів; дифузні зміни в міокарді- в 2,8 разів. Такі прояви, як стійка гіпертонія, генералізована ангіопатія, ознаки пролапсу мітрального клапану і варикозної хвороби ліквідовані.

Прояви порушень в нейро-соматичній і психологічній сфері після піврічної замісної терапії у жінок основної групи також значно зменшилися. Так, частота енцефалопатії знизилася в 1,8 разів, вегето-судинної дистонії та астено-невротичного синдрому, як проявів гіпоталамічної дисфункції [Shaiks M. e. a., 2011]- в 2 рази, так само, як і частота випадків болю в суглобах і м'язах,

загальної слабкості і втомлюваності- в 2,5 рази, головокружіння- в 3,8 разів, головних болей- в 2,2 рази, сонливості- в 3 рази, а сухості шкіри- майже в 11 разів. Такі симптоми, як тривога, емоційна лабільність, роздратованість, погіршення пам'яті, закрепи, випадіння волосся ліквідовані повністю. Разом з тим, прояви шийного остеохондрозу і полірадикулоневриту збереглися.

Симптоматика з боку шлунково-кишкового тракту зменшилася майже в 5 разів, очей- в 3 рази, анемії середнього ступеня важкості- у 3 рази. Прояви захворювань сечовидільної системи після 6-ти місячної замісної терапії не виявлялися.

Питома вага загальної кількості жінок з проявами екстрагенітальної патології після піврічної замісної терапії препаратами левотироксину зменшилася майже в 2,5 рази, у тому числі, частота виявлення симптоматики в нейро-соматичній і психологічній сферах- майже в 3 рази.

Покращення тиреоїдного статусу під впливом 6-місячної замісної терапії левотироксином у жінок основної групи з СГТ, поряд із позитивною динамікою в позагенітальній сфері, супроводжувалося і покращенням РЗ. Так, питома вага жінок репродуктивного віку з порушеннями МЦ, як інтегральної складової РЗ зменшилась більше, ніж у 2 рази, в тому числі: оспоменореї- в 2,1 разів, олігоменореї- в 2 рази, аменореї- в 1,4 рази, дисменореї- в 2,5 разів, менорагії- майже в 3 рази, а прояви метрорагії не виявлялися.

Аналіз частоти органічних гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку на фоні СГТ після 6-ти місяців замісної терапії левотироксином показав значне, майже в 2 рази, зниження таких проявів, а що стосується питомої ваги жінок з поєднанням декількох нозологій- в 5 разів. Щодо окремих нозологій, то тільки кількість жінок з лейоміомою не змінилася. Водночас, прояви гінекологічних захворювань, які своїм генезом можуть бути пов'язані зі статевим гормональним дисбалансом, зазнали суттєвого регресу. Так, питома вага аденоміозу зменшилася в 2,5 рази, ендометріозу яєчників- більше, ніж у 2 рази, так само, як і СПКЯ. Виявлення хронічного сальпінгофориту зменшилося в 1,6 разів, мастодинії- в 3,5 рази, мастопатії- в

2,2 рази, дисплазії шийки матки- в 2,5 разів, гіперплазії ендометрію- майже в 3 рази, гірсутизму- більше, ніж у 3 рази, а таких проявів, як кістозні утворення яєчників і вагініт- не виявлялися.

У процесі 6-місячної замісної терапії левотироксином у жінок репродуктивного віку з СГТ з 8 жінок (10,0%) завагітніли 2 жінки, тобто 25%, які в подальшому спостерігалися згідно протоколів МОЗ України, з корекцією дози левотироксину за участю ендокринолога. До завершення нашої роботи вагітність обох жінок завершилася фізіологічними пологами.

Ехографічна морфометрія внутрішніх жіночих статевих органів в основній групі показала, що внаслідок піврічної замісної терапії левотироксином досягнуто збільшення лінійних розмірів матки: ширини тіла матки, її довжини та передньо-заднього розміру, а також товщини ендометрію в межах статистично достовірних значень.

Регрес проявів гіпоплазії матки та ендометрію в процесі замісної терапії препаратами левотироксину у жінок основної групи супроводжувався відповідними змінами в структурі міометрію: питома вага виявлення морфографічних проявів зменшилася майже в 3,5 разів, у тому числі: наявність міоматозних вузлів- в 1,7 разів, вогнищевих ознак аденоміозу- майже в 3,5 разів, дрібнокістозних включень в ендометрії- більше, ніж в 6 разів.

Вивчення ехографічних змін в яєчниках показало, що 6-ти місячна замісна терапія левотироксином зменшила частоту виявлення структурних змін більш, ніж у 2,2 рази, а питомої ваги жінок з поєднаними змінами- майже в 3 рази. Що стосується окремих ехографічних характеристик, то частота виявлення дрібнокістозних утворень знизилася в 2,5 рази, зменшення розмірів антральних фолікулів- у 2,6 разів, відсутності домінантного фолікула- майже у 2,8 разів, УЗ-ознака СПКЯ- візуалізація капсули яєчників- зменшилася в 1,8 разів. Такі структурні регресивні зміни поєднані зі статистично достовірним зменшенням об'єму гонад ($p < 0,001$).

Замісна терапія левотироксином сприяла покращенню гіпофізарної гонадотропної гормонотропності. Так, рівень в крові ПРЛ знизився на 86,5%

($p < 0,05$), рівень ФСГ- підвищився на 58% ($p < 0,05$), ЛГ- на 98,5% ($p < 0,001$), співвідношення ЛГ/ФСГ досягло величини, що перевищує 1,5 (нижню межу, характерну для пізньої фолікулінової фази в нормі), підвищившись на 25,6% ($p < 0,001$). Позитивна динаміка гіпофізарної гормонопродукції гонадотропінів у поєднанні зі змінами в УЗ-картині яєчників, супроводжувалася покращенням гормональної продукції жіночих статевих гормонів. Вміст в крові Е2 підвищився на 13,4% ($p < 0,05$), а П- на 24,1% ($p < 0,05$).

Збереження коморбідності з проявами порушень МЦ і органічних маніфестацій гінекологічних захворювань у 41,2% жінок з СГТ після 6-ти місячної замісної терапії левотироксином спонукало пролонгацію останньої в співпраці з ендокринологом, та ,за необхідності, з іншими спеціалістами, ще на 6 місяців.

Лабораторні ознаки гіперпролактинемії у цих жінок (ПРЛ вище 25 нг/мл, що на 44% більше ($p < 0,05$), ніж у жінок з позитивним ефектом від замісної терапії) послужили причиною додаткового призначення для її корекції селективного агоністу дофамінових рецепторів- каберголіну [185]. Загалом, лікування і спостереження таких жінок тривало 12 місяців. Причому, контроль клінічних проявів в репродуктивній та позагенітальній сферах, лабораторний і УЗ-контроль здійснено після 9 місяців і 1 року лікувально- профілактичних заходів, а оцінку ЯЖ здійснювали після 6-ти, 9-ти та 12-ти місяців.

Результати такого підходу уже через 9 місяців- зниження питомої ваги жінок з порушеннями в репродуктивній сфері в 1,65 разів, а через 12- у 5 разів, у тому числі поєднань різних проявів- у 2 рази через 9 місяців і повної їх відсутності- через 12 ісяців. Частота порушень МЦ через 9 місяців знизилася в 1,8 разів, а через 12 місяців- майже в 5 разів.

Частота окремих проявів порушень репродуктивної системи мала позитивну регресивну динаміку, відповідно через 9 і 12 місяців: опсоменорея в 1,4 та в 7 разів, олігоменорея- в 2 і 3 рази, аменорея- в 1,7 та 2,5 разів, лейоміома- в 1,5 разів без змін впродовж останніх 3-х місяців лікування, ендометріоз додатків- в 2 і 6 разів, СПКЯ- в 1,4 та 3,5 рази, мастопатія- в 1,7 і 5

разів, безпліддя- в 1,2 та 2 рази, в тому числі первинне- в 1,3 і 4 рази. Частота дисменореї, аденоміозу матки, мастодинії і дисплазії шийки матки зменшилася в 2 рази, хронічного сальпингофориту- в 1,5 рази, ерозії шийки матки і гірсутизму не змінилася через 9 місяців, через 12 місяців означені прояви не визначалися; менорагія і гіперплазія ендометрію ліквідовані вже через 9 місяців лікування.

При УЗД огранів малого тазу питома вага жінок з виявленими змінами в яєчниках через 9 місяців зменшилася в 1,7, а через 12 місяців- у 5 разів, в матці- відповідно, в 2 та 3 рази. Частота окремих структурних ехохарактеристик зменшилася через 12 місяців: дрібнокітосних утворень та капсули яєчників- у 2 рази; зменшені розміри антральних фолікулів- у 3 рази; відсутність домінантного фолікула- в 4 рази; наявність невеликих міоматозних вузлів у матці- в 1,5 разів. Такі ознаки, як візуалізація вогнищ аденоміозу і дрібнокітосні включення в міометрії через 12 місяців не виявлялися.

Позитивна динаміка виявлена і при ехографічній морфометрії матки і яєчників через 9 і, особливо, через 12 місяців лікування. Так, після 1 року достовірно збільшилися ширина, довжина, передньо-задній розмір і товщина ендометрію ($p < 0,001$), а об'єм яєчника- достовірно зменшився ($p < 0,001$). Причому, для показників: передньо-задній розмір, товщина ендометрію і об'єм яєчника, позитивний результат досягнуто вже через 9 місяців лікування.

Визначення рівнів в крові ТТГ і АТТПО показало їх достовірне зниження вже після 9 місяців лікування (відповідно, $p < 0,05$ і $p < 0,001$). Причому, перший показник через 9 місяців зменшився в 1,4 рази, а через 12 місяців- у 1,6 разів, другий- в 1,6 та 2,4 рази. Вміст в крові Т4 підвищився в 1,2 рази через 9 місяців та в 1,3 рази- через 12 місяців.

Вже 9-місячне патогенетичне лікування сприяло ліквідації гіперпролактинемії: вміст ПРЛ знизився в 1,5 разів ($p < 0,001$). Подальше зниження через 12 місяців було не суттєвим (на 7,5%).

Такі показники, як вміст в крові ФСГ та ЛГ суттєво збільшились ($p < 0,001$) через 9 та 12 місяців, відповідно для першого гонадотропіну в 1,2 і 1,3 рази, для

другого- в 1,1 та 1,2 рази. Співвідношення ЛГ/ФСГ знизилося в 1,1 раз через 9 місяців ($p < 0,001$), майже не змінившись через 12 місяців.

Рівень E2 підвищився на 10% після 9-ти та на 15% ($p < 0,001$) після 12 місяців лікування, а П- відповідно на 30% і 33% ($p < 0,001$), відображаючи суттєве покращення гормонопродукції яєчниками.

Збалансування гормонального гомеостазу, покращення УЗ-характеристик внутрішніх статевих органів, зменшення клінічних проявів патології репродуктивної системи відбулося одночасно зі зменшенням клінічних проявів в соматичній і психо-неврологічній сферах, засвідчивши значне зменшення коморбідності під впливом замісної терапії левотироксином з включенням каберголіну для ліквідації гіперпролактинемії. Питома вага жінок з позагенітальними патологічними проявами через 9 місяців зменшилася в 2 рази, а через 12 місяців- більш, ніж у 5 разів, а жінок з двома і більше проявами, відповідно, в 2,5 і більш, ніж в 4 рази.

Частота виявлення порушення електропровідності міокарду вже через 9 місяців зменшилася на 49%, а через 12 місяців- в 3 рази, енцефалопатії- відповідно в 2 та 3 рази, вегето-судинної дистонії і астено-невротичного синдрому- в 2 і більш, ніж в 3 рази після 9-ти, і більш, ніж у 6 разів- після 12-ти місяців, відповідно; загальна слабкість- в 2,3 і в 14 разів. Головні болі- в 2,6 та 6 разів відповідно через 9 та 12 місяців. Частота міокардіодистрофії через 12 місяців знизилася в 3 рази, як і сонливості, а дифузних змін міокарда- в 2 рази; означені прояви залишилися без змін, як після 9-ти, так і 12-ти місяців лікування. Частота дисметаболічного кардіосклерозу після 9 місяців зменшилася в 3 рази, а через 12 місяців даний стан не виявлявся. Ознаки порушення реполяризації міокарду, болі в суглобах і м'язах, шийний остеохондроз і полірадикуліт ліквідувалися вже після 9-ти місяців. Сухість шкіри через 9 місяців спостерігали в 3 рази рідше, а через 12 місяців- не виявлялася.

Порівняння показників ЯЖ у 47 жінок з позитивним і 33 жінок з недостатнім ефектом від замісної монотерапії левотироксином впродовж 6-ти

місяців показало наступне. У першій категорії жінок виявлено статистично-достовірне покращення показників за всіма шкалами опитувальника MOS SF-36 ($p < 0,001$). Так, значення шкали фізичного функціонування (PF) підвищилося на 85%, рольового функціонування (RP)- на 97%, “біль” (BP)- на 64%, загального здоров’я (GH)- майже на 96%, життєспроможність (VT)- на 125%, соціальне функціонування (SF)- на 84%, емоційне функціонування (RE)- на 57%, а психологічне здоров’я (MH)- на 77%. Достовірно підвищилися ($p < 0,001$) і загальні показники здоров’я: фізичного- на 97%, а психічного- на 70%.

У жінок зі збереженою коморбідністю та проявами гінекологічної патології показники шкал ЯЖ хоч і статистично достовірно, в порівнянні з показниками до лікування, підвищилися, але були нижчими, ніж у жінок без коморбідності. Так, значення шкали PF було на 37% вищим в порівнянні з вихідним ($p < 0,001$), однак на 35% нижчим ($p < 0,001$), ніж у жінок без гінекологічної патології. Зміни показників інших шках, відповідно, були наступними: RP- на 38% вище ($p < 0,001$) і на 43% нижче ($p < 0,001$); BP- на 64% вище ($p < 0,001$) і на 27% нижче ($p < 0,001$); GH- на 96% вище ($p < 0,05$) і на 51% менше ($p > 0,05$); VT- на 36% вище ($p < 0,001$) і на 65% нижче ($p < 0,001$); SF- на 24% вище ($p < 0,001$) і на 48% менше ($p < 0,001$); RE- на 13% вище ($p < 0,05$) і на 39% менше ($p < 0,001$); MH- на 23% ($p < 0,05$) і на 43% менше ($p < 0,001$) в порівнянні.

Значення загальних показників здоров’я були аналогічними: фізичного- на 33% вище і на 48% нижче ($p < 0,001$ в обох порівняннях), а психічного- на 27% вище ($p > 0,05$) і на 34% нижче ($p > 0,05$).

Отже, показники ЯЖ у жінок з недостатнім ефектом замісної монотерапії левотироксином впродовж 6-ти місяців, статистично достовірно підвищилися в порівнянні з показниками до лікування. Однак, залишилися достовірно нижчими, в основному, за рахунок психічного компонента, в порівнянні з жінками з позитивним ефектом.

Подовження замісної терапії левотироксином з корекцією гіперпролактинемії каберголіном вже через 9 місяців сприяло покращенню всіх

показників ЯЖ. Так, значення за шкалою PF збільшилося на 21% ($p < 0,05$), RP- на 28% ($p < 0,05$), BP- на 10% ($p < 0,05$), GH- на 27% ($p < 0,001$), VT- на 38% ($p < 0,05$), SF- на 25% ($p < 0,001$), RE- на 17% ($p < 0,001$). MH- на 28% ($p < 0,001$). Загальний показник фізичного здоров'я зріс на 23% ($p < 0,05$), психічного- на 19% ($p < 0,05$).

Через 12 місяців виявлено подальше підвищення ЯЖ за всіма шкалами опитувальника MOS SF-36 і загальних показників як фізичного, так і психічного здоров'я. Значення показників не відрізнялися від таких у жінок з позитивним ефектом замісної терапії впродовж 6-ти місяців.

Результати проведених удосконалених лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку з СГТ засвідчують значну позитивну динаміку частоти проявів соматичної патології, нейро-психологічних маніфестацій, порушень в репродуктивній сфері і покращення ЯЖ на фоні гармонізації гормональних взаємовідношень в системі гіпофіз-яєчники і тиреоїдній осі та позитивними змінами УЗ-характеристик в матці і яєчниках. З іншого боку, визначення стану ЯЖ за допомогою загального опитувальника MOS SF-36 підтвердило його можливість як інтегрального методу універсальної оцінки стану здоров'я при коморбідних станах, одним з яких є СГТ.

Позитивним ефектом запропонованих підходів у жінок репродуктивного віку з СГТ стало те, що за рік їх застосування спонтанно наступила вагітність у 5 з 8 жінок (62,5%) з безпліддям, причому, у інших 3 жінок, які не завагітніли, причинами безпліддя послужили неендокринні фактори.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з субклінічним гіпотиреозом спостерігаються, поряд з клінічними проявами порушень менструального циклу (61,9%: опсоменорея- 16,8%, аменорея- 8,8%, дисменорея- 11,5%, менорагія- 3,5%, метрорагія- 2,7%), також гінекологічні захворювання у 90% (лейоміома матки- 4,4%, ендометріоз- 5,3%, кісти яєчників- 2,7%, СПКЯ- 17,7%, ерозія та ектропіон шийки матки- 1,8%, дисплазія шийки матки- 6,2%, кістозна хвороба молочних залоз- 13,3%, гіперплазія ендометрію- 4,4%, хронічний сальпінгоофорит- 6,2%, неплідність- 11,4%), які супроводжуються екстрагенітальними патологічними станами (49,5%), серед яких патологія серцево-судинної системи- 15,9%, нервової системи- 23,9%, шлунково-кишкового тракту- 6,2%, сечовидільної системи- 2,7%, патологія органу зору- 4,4% та порушеннями у нейро-психологічній сфері (більш, ніж у половини жінок).

2. При субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку підвищення рівня ТТГ (2,98 мМО/мл) на фоні нормального рівня Т₄ в крові (1,12 мМО/мл), при одночасному підвищенні титру АТПО (23,4 ОД/мл), супроводжуються, поряд з високою коморбідністю, погіршенням всіх показників якості життя.

3. Клінічні прояви порушень у репродуктивній сфері у жінок з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом, проявляються дисбалансом гормональних взаємовідношень: при субклінічному гіпотиреозі: ФСГ- 5,41 мМО/мл, ЛГ 6,72- мМО/мл, ЛГ/ФСГ- 1,2; Е₂- 65,1 нг/мл, П- 2,9 нг/мл, ПрЛ- 37,3 нг/мл; при маніфестному гіпотиреозі: ФСГ- 4,94 мМО/мл, ЛГ- 2,61 мМО/мл, ЛГ/ФСГ- 0,5, Е₂- 56,3 нг/мл, П- 1,8 нг/мл, ПрЛ- 113,1 нг/мл).

4. Ехографічні зміни органів малого тазу при субклінічному гіпотиреозі були наступними: зменшення лінійних розмірів матки (ширина 56±1,4 мм (p<0,05), довжина 68±1,6 мм (p<0,01) передньо-задній 40±1,7 мм (p<0,05), товщина ендометрію 9,4±0,3 мм (p<0,001), структурні зміни ендеметрію (вогнища аденоміозу- у 9,7% випадків, міоматозні вузли (7,9%), дрібнокістозні включення ендометрію (7,1%), поліп ендометрію (2,7%), ознаки, характерні для

СПКЯ, а саме: збільшення об'єму яєчників до 4,97 см³, візуалізація капсули яєчника (15,9%), відсутність домінантного фолікула (14,1%), дрібнофолікулярна структура яєчників (12,3%), зменшення розмірів фолікулів у 10,6% випадків.

5. У пацієток з субклінічним гіпотиреозом після застосування розробленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів покращилися показники якості життя за всіма шкалами опитувальника MOS SF-36: Так, середній показник суми балів за шкалою PF підвищився на 21% ($p < 0,05$), RP- на 28% ($p < 0,05$), BP – на 10% ($p < 0,05$), GH- на 27% ($p < 0,001$), VT- на 38% ($p < 0,05$), SF- на 25% ($p < 0,001$), RE- на 17% ($p < 0,001$), MH- на 28% ($p < 0,001$). Загальний показник фізичного здоров'я зріс на 23% ($p < 0,05$), психічного- на 19% ($p < 0,05$)

6. Субклінічний гіпотиреоз у жінок дітородного віку з проявами коморбідності, зниженням якості життя та порушеннями репродуктивного здоров'я і, особливо, проблемами з фертильністю, потребує призначення замісної терапії препаратами левотироксину в дозі 1 мкг на 1 кг маси тіла не менше, ніж на півроку. Відсутність суттєвого ефекту потребує пролонгації замісної терапії до 12 місяців, а наявність лабораторних ознак гіперпролактинемії (рівень пролактину в крові вище 25 нг/мл) обумовлює необхідність паралельного призначення агоніста центральних дофамінових рецепторів каберголіну на цей же період. Така тактика дозволяє нормалізувати лабораторні показники, ліквідувати коморбідність, покращити репродуктивне здоров'я і підвищити якість життя жінки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Для відновлення репродуктивного здоров'я та покращення якості життя у жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом, що супроводжується високою коморбідністю, показана замісна терапія препаратами левотироксину в дозі 1 мкг/кг ваги тіла впродовж 6-ти місяців, що само по собі дає позитивний ефект більш, ніж у половини пацієнток.

При збереженій коморбідності, порушеннях у репродуктивній сфері і зниженні показників якості життя на фоні лабораторних ознак гіперпролактинемії (рівень пролактину в крові більше 25 нг/мл), замісну терапію слід продовжити до 12 місяців, з паралельним призначенням блокатора дофамінових рецепторів каберголіну (1 табл- 0,5 мг у два прийоми: ½ табл. 2 рази в тиждень впродовж 4 тижнів). Такі лікувально- профілактичні заходи дозволяють відновити репродуктивне здоров'я, ліквідувати коморбідні прояви і нормалізувати показники якості життя, відновлюючи порушену фертильність більш, ніж у 60% жінок з безпліддям, причому, у випадках ендокринного генезу безпліддя, позитивний ефект досягається практично у всіх жінок.

Дослідження якості життя за допомогою опитувальника MOS SF-36 у жінок дітородного віку при субклінічному гіпотиреозі, як коморбідному стані, може застосовуватися в якості інтегрального показника здоров'я, а також для інтегральної оцінки ефективності лікувально-профілактичних заходів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8 Suppl):S1-47.
2. Жилка Н, Іркіна Т, Стешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-демографічний огляд). Київ; 2001. 68 с.
3. Гойда НГ, Жилка НЯ. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз). *Мед.-соц. проблеми сім'ї.* 2003;(2):3-12.
4. Ларін ОС, Паньків ВІ, Селіваненко МІ, Грачова ОО. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2011;(3):10-8.
5. Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2011;(4):104-9.
6. Паньків ВІ. Практична тиреоїдологія. Донецьк: Заславський О.Ю.; 2011. 223 с.
7. Паньків ВІ. Синдром гіпотиреозу: симпозиум. *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2012;(5):130-52.
8. Кравченко ВІ, Постол СВ. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Международ. эндокринолог. журн.* 2011;(3):26-31.
9. Bautista A, Barker PA, Dunn JT, Sanchez M, Kaiser DL. The effects of oral iodized oil on intelligence, thyroid status, and somatic growth in school-age children from an area of endemic goiter. *Am J Clin Nutr.* 1982 Jan;35(1):127-34.
10. Grossmann M, Hoermann R, Francis C, Hamilton EJ, Tint A, Kaitu'u-Lino T, et al. Measuring thyroid peroxidase antibodies on the day nulliparous women present for management of miscarriage: a descriptive cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013 May 14;11:40.
11. Балаболкин МІ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: руководство. М.: Медицина; 2007. 814, [1] с.

12. Оксюта ВМ, Мазорчук БФ, Дністрянська АП. Стан менструальної функції у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова. 2011;15(2):282-5.
13. Оксюта ВМ. Дослідження стану ліпідного обміну в жінок із порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом. Буков. мед. вісн. 2012;16(4):120-3.
14. Венцковская ИБ, Ефименко ОА. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения. Репродуктив. здоровье женщины. 2003;(3):71-6.
15. Glinoe D. Clinical and biological consequences of iodine deficiency during pregnancy. *Endocr Dev.* 2007;10:62-85.
16. Татарчук ТФ, Зелинская НБ, Бачинская ИВ. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом. Тавр. мед.-биол. вестн. 2013;16(2 Ч 1):232-3.
17. Hekimsoy Z, Kafesciler S, Guclu F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2010;57(12):1011-5.
18. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1081-125.
19. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JJ, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
20. Pasqualetti G, Pagano G, Rengo G, Ferrara N, Monzani F. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4240-8.
21. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Oct;25(10):538-45.
22. Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of

thyroid dysfunction in patients with menstrual disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Apr;66(2):115-9.

23. Варібрус ОВ. Особливості стрес-долаючої поведінки у жінок із захворюваннями щитоподібної залози. *Мед. психологія*. 2015;10(4):32-7.

24. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med*. 2010 Dec;15(6):165-6.

25. Dedecjus M, Stasiolek M, Brzezinski J, Selmaj K, Lewinski A. Thyroid hormones influence human dendritic cells' phenotype, function, and subsets distribution. *Thyroid*. 2011 May;21(5):533-40.

26. Dedecjus M, Masson D, Gautier T, de Barros JP, Gambert P, Lewinski A, et al. Low cholesteryl ester transfer protein (CETP) concentration but normal CETP activity in serum from patients with short-term hypothyroidism Lack of relationship to lipoprotein abnormalities. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 May;58(5):581-8.

27. Bartakova J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schondorfova D, Telicka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Nov 22;13:217.

28. Dunn D, Turner C. Hypothyroidism in women. *Nurs Womens Health*. 2016 Feb-Mar;20(1):93-8.

29. Фадеев ВВ. Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы или предрассудки прошлого? *Эффектив. фармакотерапия*. 2011;(48):16-23.

30. Паньків ВІ. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. *Репродуктив. ендокринологія*. 2016;(1):52-7.

31. Феськова ІА. Роль субклінічного гіпотиреозу у виникненні ендокринної безплідності у жінок [автореферат]. Харків: Харків. держ. мед. ун-т; 2000. 16 с.

32. Петренко НВ. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування порушень репродуктивної системи в залежності від функції щитоподібної залози [автореферат]. Тернопіль: ДВНЗ "Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського"; 2008. 20 с.

33. Пасечко НВ, Гнат СВ, Свистун ІІ, Наумова ЛВ. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції. Міжнар. ендокринолог. журн. 2015;(1):98-101.
34. Татарчук ТФ, Давыдова ЮВ, Косянчук НЮ. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины. Междунар. эндокринолог. журн. 2007;(3):9.
35. Сухих ГТ, Назаренко ТА, редакторы. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению: [руководство]. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 774 с.
36. Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and the heart. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3404-5.
37. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34.
38. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
39. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci.* 2008 Sep;62(9):357-61.
40. Roos A, Links TP, de Jong-van den Berg LT, Gans RO, Wolffenbuttel BH, Bakker SJ. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *Eur J Intern Med.* 2010 Dec;21(6):555-9.
41. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68.
42. Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, Palomaki GE, Neveux LM, Lambert-Messerlian G, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):58-62.
43. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013

Dec;2(4):215-28.

44. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5489-96.
45. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Sep;90(9):5483-8.
46. Diskin MG, Austin EJ, Roche JF. Exogenous hormonal manipulation of ovarian activity in cattle. *Domest Anim Endocrinol.* 2002 Jul;23(1/2):211-28.
47. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94.
48. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008 Feb;29(1):76-131.
49. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015;2015:132718.
50. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012 Jan;2(1):17-9.
51. Прилепская ВН, Волобуев АИ, Швецова ОБ. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология.* 2003;5(4):161-5.
52. Соколова МЮ, Варламова ТМ. Климактерический синдром и гиподисфункция щитовидной железы. *Гинекология.* 2005;7(3):145-6.
53. Максимова АВ, Пинигина ЮИ, Строев ЮИ, Чжао Вэньлун, Чурилов ЛП. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, гипотироз, пролактин и женская репродуктивная система. *Актуал. проблемы транспорт. медицины.* 2011;(2):122-30.
54. Романенко ТГ, Чайка ОІ. Особливості менструальної функції в жінок

раннього репродуктивного віку на тлі патології щитоподібної залози. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2015;(1):15-20.

55. Косілова СЕ. Вплив порушень стану щитоподібної залози на репродуктивну функцію жіночого організму. Буков. мед. вісн. 2013;17(2):61-3.

56. Вдовиченко ЮП, Берая ДЮ. Особенности бесплодия и состояния овариального резерва у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Здоровье женщины. 2013;(1):185-8.

57. Бачинська ІВ, Гаврилова ІВ. Особливості становлення менструальної функції у дівчат з патологією щитоподібної залози. Тавр. мед.-биол. вестн. 2011;14(3 Ч 2):29-32.

58. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;18(2):153-65.

59. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. Thyroid. 2004;14 Suppl 1:S5-15.

60. Maruna P. [Gynecological aspects of thyroid disorders. A review]. Ceska Gynekol. 2006 Jul;71(4):332-8. Czech.

61. Татарчук ТФ, Сольский ЯП. Эндокринная гинекология (клинические очерки). Ч. 1. Киев: Заповіт; 2003. 303 с.

62. Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Дедов ИИ. Заболевания щитовидной железы во время беременности: Диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек; 2003. 47 с.

63. Берштейн ЛМ. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практик. онкология. 2007;8(1):1-8.

64. Айламазян ЭК, редактор. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: пособие для врачей. СПб.: Н-Л; 2008. 44 с.

65. Паньків ВІ, Литвак ЕО. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщины. Мед. аспекты здоровья женщины. 2011;(7):62-5.

66. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. World J Surg.

2008 May;32(5):688-92.

67. Оксюта ВМ. Ехографічні характеристики матки та яєчників у жінок з порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013;(21):146-50.

68. Cakir E, Sahin M, Topaloglu O, Colak NB, Karbek B, Gungunes A, et al. The relationship between LH and thyroid volume in patients with PCOS. *J Ovarian Res*. 2012 Dec 11;5(1):43.

69. Kazanavicius G, Purtokaite-Labutiniene I, Kozloviene D, Kruminis V, Kreivaitiene E. Effect of triiodothyronine on hyperandrogenism in women. *Thyroid Res*. 2013;6(Suppl 2):A27.

70. Венцківський БМ, Яроцький МЄ, Яроцька ІВ. Тиреотропна активність гіпофізу та функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з доброякісними захворюваннями матки в поєднанні з патологією щитоподібної залози. В: Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2006. с. 78-82.

71. Пашковська НВ. Захворювання щитоподібної залози і вагітність. *Міжнар. ендокринолог. журн*. 2012;(8):53-61.

72. Овсянникова ТВ, Макаров ІО, Камилова ДП, Хачатрян АМ. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению. *Гинекология*. 2011;13(6):4-7.

73. Титенко ТМ. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Репродуктив. здоровье женщины*. 2006;(1):149-51.

74. Wen WB, Liu FY. Autoantibodies highly increased in patients with thyroid dysfunction. *Cell Mol Immunol*. 2007 Jun;4(3):233-6.

75. Speer G. [The impact of thyroid function in women of reproductive age: infertility, pregnancy and the postpartum period]. *Orv Hetil*. 2013 Dec 22;154(51):2017-23. Hungarian.

76. Квашенко ВП, Вустенко ВВ, Іотенко БА. Вплив безплідності на якість життя жінок з аутоімунним тиреоїдитом. *Тавр. мед.-биол. вестн*. 2012;15(2 Ч 1):145-6.

77. Юнусов АА. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин. Міжнар. ендокринол. журн. 2014;(8):100-6.
78. Подзолкова НМ, Фадеев ВВ, Гвасалия ГГ, Подзолков АВ, Львова АГ. Механизмы нарушения менструальной функции у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом. Проблемы репродукции. 2009;15(1):52-6.
79. Цисар ЮВ, Андрієць ОА. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку. Буков. мед. вісн. 2011;15(2):130-2.
80. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000 Mar;10(3):251-9.
81. Volzke H, Alte D, Dorr M, Wallaschofski H, John U, Felix SB, et al. The association between subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based study. *J Hypertens*. 2006 Oct;24(10):1947-53.
82. Варламова ТМ, Соколова МЮ. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы. *Гинекология*. 2004;6(1):29-31.
83. Drobniak A, Kanecki K, Grymowicz M, Radowicki S. Serum leptin concentration in women of reproductive age with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):128-31.
84. Чуркина ТС. Роль антител к тиреоидной пероксидазе в регуляции иммунных процессов и синтеза тиреоидных гормонов [автореферат]. Архангельск: Сев. (Аркт.) федер. ун-т им. М.В. Ломоносова; 2012. 18 с.
85. Вустенко ВВ, Квашенко ВП. Оптимізація лікування безпліддя у жінок з патологією щитоподібної залози. *Мед.-соц. проблеми сім'ї*. 2014;19(3):26-31.
86. Вознесенська ТЮ, Бризгіна ТМ, Сухіна ВС, Максимчук КГ, Блашків ТВ. Вплив експериментального аутоімунного тиреоїдиту на геном клітин кумулюсного оточення ооцитів у мишей. *Укр. біофармац. журн*. 2013;(4):12.
87. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod*. 2015 Jul;30(7):1690-6.

88. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female infertility and serum auto-antibodies: a systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Aug;53(1):78-86.
89. Muscogiuri G, Palomba S, Caggiano M, Tafuri D, Colao A, Orio F. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2016 Aug;53(2):538-42.
90. Нугманова ЛБ, Чжен ТР, Абдазова РБ. О референтных значениях тиреотропного гормона (обзор литературы). *Міжнар. ендокринолог. журн.* 2009;(5):141-4.
91. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006 May;43(Pt 3):173-83.
92. Касянчук НЮ, Аветисян КЛ, Захарцева ЛМ. Анатомо-функціональні особливості лютеїнової фази менструального циклу у жінок з аутоімунним тиреоїдитом на фоні еутиреозу. *Укр. мед. часопис*. 2008;(2):123-7.
93. Бойчук АВ, Петренко НВ. Диференційовані підходи до корекції ендокринного непліддя у жінок з різною активністю щитоподібної залози. *Здоровье женщины*. 2005;(3):131-4.
94. Литвак ОО. Оптимізація методу реабілітації репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною дисфункцією, які страждають на субмукозну міому матки та гіперпластичні процеси ендометрію. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2015;2(3):148-54.
95. Torremante P. [Mastopathy, breast cancer and iodolactone]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Mar 19;129(12):641-5. German.
96. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010 Oct;31(5):702-55.
97. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med*. 2010 Feb;123(2):183.e1-9.
98. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic

thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162(6):1117-22.

99. Мишиева НГ, Назаренко ТА, Краснопольская КВ, Крстич ЕВ. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008;8(4):62-5.

100. Александрова НВ, Марченко ЛА. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007;(2):22-9.

101. Мартинишин ОБ, Чайка ГВ, Костюк АЛ. Роль доплерометрії оваріальних артерій при різних формах оваріальної недостатності (огляд літератури). *Тавр. мед.-биол. вестн*. 2012;15(2 Ч 2):264-6.

102. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 May 10;14(1):26.

103. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update*. 2004 Mar-Apr;10(2):107-17.

104. Гродницкая ЕЭ, Курцер МА. Антимюллеров гормон как маркер степени овulatoryной дисфункции у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Журн. акушерства и женс. болезней*. 2012;61(1):102-4.

105. Эседова АЭ, Хашаева ТХ. Состояние репродуктивной системы у женщин с эндемическим зобом и гипотиреозом (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 1999;5(2):12-4.

106. Bongers MY, Mol BW, Brolmann HA. Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Maturitas*. 2004 Mar 15;47(3):159-74.

107. Bircan S, Ensari A, Ozturk S, Erdogan N, Dundar I, Ortac F. Immunohistochemical analysis of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Pathol Oncol Res*. 2005;11(1):32-9.

108. Fuhrer D, Mann K, Feldkamp J, Krude H, Spitzweg C, Kratzsch J, et al. [Thyroid dysfunction in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014

Oct;139(42):2148-52. German.

109. Чайка ВК, Демина ТН, Алипова НФ. Роль аутоиммунного тиреоидита в генезе невынашивания беременности. Неонатология, хірургія та перинат. медицина. 2011;1(2):91-4.

110. De Rensis F, Scaramuzzi RJ. Heat stress and seasonal effects on reproduction in the dairy cow – a review. *Theriogenology*. 2003 Oct 1;60(6):1139-51.

111. Betteridge KJ. Farm animal embryo technologies: achievements and perspectives. *Theriogenology*. 2006 Mar 15;65(5):905-13.

112. Хасанов АА, Журавлева ВИ. Современные представления о регуляции менструальной функции. *Практ. медицина*. 2009;(2):57-9.

113. Hosseini MA, Aleyasin A, Saeedi H, Mahdavi A. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists in assisted reproduction cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):605-10.

114. Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):832-40.

115. Комисова ТЕ, Танакина ТП, Паринов РА, Степченков РП, Лысенко ЕА. Эстральный цикл самок-крыс при экспериментальном субклиническом гипотиреозе. В: Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины: белорус.-укр. сб. науч. работ. Гродно: ГрГМУ; 2014. с. 82-7.

116. Borromeo V, Berrini A, De Grandi F, Cremonesi F, Fiandanese N, Pocar P, et al. A novel monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay to determine luteinizing hormone in bovine plasma. *Domest Anim Endocrinol*. 2014 Jul;48:145-57.

117. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7):3234-41.

118. Meier C, Christ-Crain M, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ, Muller B. Prolactin dysregulation in women with subclinical hypothyroidism: effect of

levothyroxine replacement therapy. *Thyroid*. 2003 Oct;13(10):979-85.

119. Moradi SV, Mansfeld FM, Toth I. Synthesis and in vitro evaluation of glycosyl derivatives of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *Bioorg Med Chem*. 2013 Jul 15;21(14):4259-65.

120. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician*. 2004 Apr 15;69(8):1915-26.

121. Горин ВС, Резниченко ЕВ, Портнова АВ, Кугушев АВ. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного периода с патологией щитовидной железы. *Сиб. мед. журн*. 2008;79(4):16-23.

122. Рыкова ОВ. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики. *Здоровье женщины*. 2016;(3):126-8.

123. Pereira-Lima JF, Leaes CG, Neto FM, Barbosa MV, da Silva ALM, Oliveira MC. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia. *Res J Endocrinol Metab*. 2013;1:2.

124. Кузнецова ИВ, Томилова МВ. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006;5(4):58-63.

125. Кузнецова ИВ, Могиревская ОА, Вельхиева РА. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в пременопаузе: клинико-морфологические параллели. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2007;7(3):30-3.

126. McEwan IJ. Nuclear receptors: one big family. *Methods Mol Biol*. 2009;505:3-18.

127. Levin ER. Rapid signaling by steroid receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Nov;295(5):R1425-30.

128. Цырлина ЕВ, Порозова АА. Рецепция стероидных гормонов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы. *Клин. и эксперим. тиреологическая эндокринология*. 2008;4(3):10-7.

129. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, Fujimori K, Naganuma H, Inoue S, et al. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Mod*

Pathol. 2003 May;16(5):437-44.

130. Tavangar SM, Monajemzadeh M, Larijani B, Haghpanah V. Immunohistochemical study of oestrogen receptors in 351 human thyroid glands. Singapore Med J. 2007 Aug;48(8):744-7.

131. Suzuki T, Abe T. Thyroid hormone transporters in the brain. Cerebellum. 2008;7(1):75-83.

132. Гаспарян НД, Карева ЕН, Горенкова ОС, Овчинникова ЕЮ. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2004;4(1):27-30.

133. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. Fertil Steril. 2011 Jan;95(1):230-7, 237.e1-2.

134. Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Patriarca V, Bucci B, Amendola D, Raffa S, et al. Thyroid hormones induce cell proliferation and survival in ovarian granulosa cells COV434. J Cell Physiol. 2009 Oct;221(1):242-53.

135. Rasby R, Vinton R. Estrous cycle learning module [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://beef.unl.edu/learning/estrous.shtml>

136. Gonadotropins: luteinizing and follicle stimulating hormones [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/lhfsh.html>

137. Сысун ЛА. Роль УЗИ в изучении репродуктивной функции женщины. Междунар. мед. журн. 2007;(4):106-10.

138. Mann GE. Corpus luteum size and plasma progesterone concentration in cows. Anim Reprod Sci. 2009 Oct;115(1-4):296-9.

139. Geary TW, Downing ER, Bruemmer JE, Whittier JC. Ovarian and estrous response of suckled beef cows to the select synch estrous synchronization protocol. Prof Anim Sci. 2000 Mar;16(1):1-5.

140. The WHOQOL Group. What quality of life? World Health Forum. 1996;17(4):354-6.

141. Новик АА, Ионова ТИ. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Рос. акад. естеств. наук; 2012. 527 с.
142. Зайцев ИА, Кириенко ВТ, Заплотная АА, Жидких ВН. Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, – современный взгляд на проблему (Обзор литературы). Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. 2010;11(2):274-8.
143. Ягенський АВ, Січкарук ІМ. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці. Внутр. медицина [Інтернет]. 2007 [2019 Серп 21];(3). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/418>
144. Єнікеева ВМ, Шустик РП, Тарасюк ТЮ, Шарова ІВ. Вплив метаболічної корекції порушень менструального циклу жінок репродуктивного віку на якість їх життя. Тавр. мед.-биол. вестн. 2012;15(2 Ч 1):118-21.
145. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.
146. Гнатко ОП, Самойлова МВ. Оцінка якості життя у жінок з ендометріозом яєчників. Тавр. мед.-биол. вестн. 2012;15(2 Ч 1):60-3.
147. Литвиненко ОВ, Громова АМ, Сакевич РП, Фадда Б. Якість життя у жінок з лейоміомою матки після емболізації маткових артерій. Світ медицини та біології. 2013;(2):136-9.
148. Гаврилюк ГМ, Макаруч ОМ. Постгістеректомічні порушення та особливості оцінки якості життя. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;(2):51-3.
149. Корнацька АГ, Даниленко ОГ, Біль І. Психоемоційний стан жінок з втратами плода. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;(1):64-6.
150. Айламазян ЭК, редактор. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практ. рук. для врачей. 2-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 496 с.
151. Зеленина НВ, Долгов ГВ, Ильин АБ, Бескровный СВ. Функциональная гипоталамическая аменорея. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2003;(1):20-4.
152. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The fertility quality of life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Hum Reprod. 2011

Aug;26(8):2084-91.

153. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Jun;84(6):925-31.

154. Stan M. Clinical management of thyroid disease. *Mayo Clin Proc*. 2010 Nov;85(11):e85.

155. Цебржинський ОІ. Деякі механізми старіння. Полтава: Полімет; 2012. 22 с.

156. Aszalos Z. [Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland]. *Orv Hetil*. 2007 Feb 18;148(7):303-10. Hungarian.

157. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Thyroid disease and mental disorders: cause and effect or only comorbidity? *Curr Opin Psychiatry*. 2010 Jul;23(4):363-8.

158. Набиуллина РР, Тухтарова ИВ. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция): учеб. пособие. Казань: Казан. гос. мед. акад.; 2003. 99 с.

159. Swaab DF. Neuropeptides in hypothalamic neuronal disorders. *Int Rev Cytol*. 2004;240:305-75.

160. Garcia-Garcia RM. Integrative control of energy balance and reproduction in females. *ISRN Vet Sci*. 2012 Sep 26;2012:121389.

161. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011 Jan;15(1):37-46.

162. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*. 2012 Mar;71(3):248-56.

163. Трошина ЕА, Мазурина НВ, Галкина НВ. Диффузный эутиреоидный зоб: эпидемиология, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2005;7(9):769-73.

164. Kreissl M, Tiemann M, Hanscheid H, Rendl J, Reiners C. [Comparison of the effectiveness of two different dosages of levothyroxine-iodide combinations for the therapy of euthyroid diffuse goiter]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 Mar 2;126(9):227-31. German.

165. Смулевич АБ. Депрессии в общей медицине. М.: Мед. информ. агентство; 2007. 252, [1] с.
166. Кочетков ЯА. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось: новые стратегии изучения. В: Современные проблемы психиатрической эндокринологии: сб. науч. тр. М.; 2004. с. 160-75.
167. Berga SL. Stress and ovarian function. *Am J Sports Med.* 1996;24(6 Suppl):S36-7.
168. Беленичев ИФ, Павлов СВ, Зуева ДС, Кондибор КЮ, Красняк АС. Модуляторы эстрогеновых рецепторов – перспективные нейропротекторы. *Патологія.* 2009;(2):11-3.
169. Бронфман СА, Кудаева ЛМ. Вторичная нормогонадотропная аменорея: этиопатогенетические аспекты негормонального восстановительного лечения (литературный обзор). *Вестн. новых мед. технологий.* 2010;17(4):133-5.
170. Грищенко НГ. Системно-структурный анализ репродуктивного здоровья. *Междунар. мед. журн.* 2008;(3):55-8.
171. Белобородов ВА, Пинский СБ, Мясников ВГ. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. *Сиб. мед. журн.* 2002;31(2):49-51.
172. Brook CGD, Hindmarch PG, editors. *Clinical paediatric endocrinology.* 4th ed. Oxford; Malden, MA: Blackwell Science; 2001. x, 512 p.
173. Фещенко ЮІ, Мостовой ЮМ, Бабійчук ЮВ. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Укр. пульмонол. журн.* 2002;(3):9-11.
174. Glantz SA. *Primer of biostatistics.* 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012. xiv, 306 p.
175. Комісарова ІВ. Корекція репродуктивного здоров'я при йоддефіцитних захворюваннях [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України; 2016. 19 с.

176. Polotsky HN, Brokchin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):582-5.
177. Соленова ЛГ, Кухтина ЕГ, Федичкина ТП, Зыкова ИЕ. Риск развития гормонально-зависимых заболеваний у женщин, работающих в ночную смену. *Гигиена и санитария*. 2012;(4):35-7.
178. Einkenkel D, Bauch KH, Benker G. Treatment of juvenile goitre with levothyroxine, iodide or a combination of both: the value of ultrasound grey-scale analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992 Oct;127(4):301-6.
179. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1365-74.
180. Сидорова НН. Субклинический гипертиреоз: важность своевременной диагностики. *Therapia. Укр. мед. вісн*. 2010;(12):41-6.
181. Бурдо ИС, Спасская АА. Неврологические и психологические клинические маски гипотиреоза у пациентов пожилого возраста. *Therapia. Укр. мед. вісн*. 2014;(11/12):38-40.
182. Иванова ГП, Горобец ЛН, Никитина ЛА. Психические нарушения и их биологические корреляты у больных с аутоиммунным тиреоидитом. *Психиатрия*. 2010;(5):40-9.
183. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25.
184. Кваченюк АМ, Кучменко ТМ, Божок ЮМ, Зелінська АВ, Шелковой ЮА. Дисгормональні стани репродуктивної системи в жінок після тиреоїдектомії та радіойодтерапії з приводу диференційованої карциноми щитоподібної залози. *Міжнар. ендокринол. журн*. 2017;13(3):167-71.
185. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):299-310.

186. Warkentin LM, Das D, Majumdar SR, Johnson JA, Padwal RS. The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Obes Rev.* 2014 Mar;15(3):169-82.

ДОДАТОК 1

Бланк опитувальника MOS SF-36 для оцінки якості життя

Інструкція

Відповідайте на кожне запитання, відмічаючи вибрану Вами відповідь, як вказано на початку кожної шкали. У випадку, якщо Ви не впевнені у відповіді на запитання, будь ласка, виберіть таку відповідь, яка найточніше відображає Ваш стан.

Прізвище, Ім'я, по батькові

Дата заповнення

1. Як би Ви оцінили стан Вашого здоров'я (відмітьте одну цифру)

- Відмінно.....1
 Дуже добре.....2
 Добре.....3
 Посередньо.....4
 Погано.....5

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я в даний час у порівнянні з тим, що було рік тому (відмітьте одну цифру)

- Значно краще, ніж рік тому.....1
 Дещо краще, ніж рік тому.....2
 Майже так само, як рік тому.....3
 Дещо гірше, ніж рік тому.....4
 Значно гірше, ніж рік тому.....5

Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь впродовж свого звичайного дня

3.

Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в даний час при виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то до якого ступеню? (Відмітьте одну цифру в кожному рядку)	Так, значно обмежує	Так, дещо обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А. Важкі фізичні навантаження, такі, як біг, піднімання важкого, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б. Помірні фізичні навантаження, такі, як переміщення столу, робота з порохотягом, збирання грибів тощо	1	2	3

В. Підйом або перенесення сумки з продуктами	1	2	3
Г. Підйом пішки сходами на декілька поверхів	1	2	3
Г. Підйом пішки на один поверх	1	2	3
Д. Нахилитися, стати на коліна, присісти павпочіпки	1	2	3
Е. Проходження відстані більше одного кілометра	1	2	3
Є. Проходження відстані в декілька кварталів	1	2	3
Ж. Проходження відстані в один квартал	1	2	3
З. Самостійно одягнутися, вмитися	1	2	3

4.

Чи бувало за останні 4 тижні так, що Ваш фізичний стан викликав затруднення в Вашій роботі чи іншій щоденній діяльності, внаслідок чого: (відмітьте одну цифру в кожному рядку)	Так	Ні
А. Довелося скоротити тривалість часу на виконання роботи або інших справ	1	2
Б. Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В. Чи були Ви обмежені у виконанні якогонебудь визначеного виду робіт або іншої діяльності	1	2
Г. Чи були затруднення при виконанні роботи або іншої діяльності (наприклад, виникала потреба у додаткових зусиллях)	1	2

5.

Чи бувало за останні 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав затруднення у Вашій роботі або іншій звичній щоденній діяльності, внаслідок чого: (відмітьте одну цифру в кожному рядку)	Так	Ні
А. Довелося скоротити час на роботу або інші справи	1	2
Б. Виконали менше, ніж хотіли	1	2
В. Виконували свою роботу або інші справи не так акуратно, як зазвичай	1	2

6. Наскільки Ваш фізичний і емоційний стан за останні 4 тижні заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в робочому колективі? (Відмітьте одну цифру)

- Зовсім не заважав.....1
 Незначно.....2
 Помірно.....3
 Сильно.....4
 Дуже сильно.....5

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останні 4 тижні? (Відмітьте одну цифру)

- Зовсім не відчували.....1
 Дуже слабкий.....2
 Слабкий.....3
 Помірний.....4
 Сильний.....5
 Дуже сильний.....6

8. До якого ступеню біль протягом останніх 4-х тижнів заважав Вам займатися нормальною роботою (включно з домашньою роботою та роботою поза домом)? (Відмітьте одну цифру)

- Зовсім не заважав.....1
 Не суттєво.....2
 Помірно.....3
 Сильно.....4
 Дуже сильно.....5

Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували і яким був Ваш настрій впродовж останніх 4-х тижнів.

9.

Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, яка найбільше відповідає Вашим відчуттям (відмітьте одну цифру)	Весь час	Більшу частину часу	Часто	Інколи	Рідко	Ніколи
А. Чи Ви відчували себе бадьорою?	1	2	3	4	5	6
Б. Чи Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6

В. Чи відчували Ви себе настільки пригніченою, що ніщо не могло Вас привести в норму?	1	2	3	4	5	6
Г. Чи почували Ви себе спокійною і врівноваженою?	1	2	3	4	5	6
Ґ. Чи відчували Ви себе сповненою сил та енергії?	1	2	3	4	5	6
Д. Чи відчували Ви себе засмученою?	1	2	3	4	5	6
Е. Чи відчували Ви себе виснаженою?	1	2	3	4	5	6
Є. Чи відчували Ви себе щасливою?	1	2	3	4	5	6
Ж. Чи відчували Ви себе втомленою?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто за останні 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т. п.)? (Відмітьте одну цифру)

- Весь час.....1
 Більшу частину часу.....2
 Іноколи.....3
 Рідко.....4
 Ніколи.....5

11.

Наскільки <i>вірними</i> або <i>невірними</i> здається по відношенню до Вас кожне з нижче перерахованих тверджень? (Відмітьте одну цифру в кожному рядку)	Безумовно вірно	В основному вірно	Не знаю	В основному не вірно	Безумовно не вірно
А. Мені здається, що я більше схильна до хвороб, ніж інші	1	2	3	4	5
Б. Моє здоров'я не	1	2	3	4	5

гірше, ніж у більшості моїх знайомих					
В. Я очікую, що моє здоров'я погіршиться	1	2	3	4	5
Г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

ДОДАТОК 2

Методика обробки результатів тесту MOS SF-36 для оцінки якості життя

1. Значення за шкалою “Фізичне функціонування (Physical Functioning- PF)”

- сумувати бали, отримані при відповідях на питання 3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3є, 3ж. 3з

$$PF_{SUM} = PF\ 3a + PF\ 3б + PF\ 3в + PF\ 3г + PF\ 3д + PF\ 3е + PF\ 3є + PF\ 3ж + PF\ 3з$$

- отриманий сумарний бал перерахувати за наступним ключем:

$$PF = [(PF_{SUM} - 10) : 20] \cdot 100$$

2. Значення за шкалою “Рольове функціонування (Role- Physical Functioning- RP)”

- сумувати бали, отримані при відповідях на питання 4а, 4б, 4в, 4г

$$RP_{SUM} = RP\ 4a + RP\ 4б + RP\ 4в + RP\ 4г$$

- отриманий сумарний бал перерахувати за наступним ключем:

$$RP = [(RP_{SUM} - 4) : 4] \cdot 100$$

3. Значення за шкалою “Біль (Bodily pain- BP)”-

- перекодувати бали, отримані при відповідях на питання 7 і 8 у відповідності з одним із вказаних ключів:

А). Якщо дані відповіді на питання 7 і 8, то перекодування провести за наступним ключем:

“Сирий бал” 7 (BP7)	Перерахований бал 7 (BP7")	“Сирий бал” 8 (BP8)	Перерахований бал 8 (BP8")
1	6	1(якщо BP7=1)	6
2	5,4	1 (якщо BP7 від 2 до 6)	5
3	4,2	2	4
4	3,1	3	3
5	2,2	4	2
6	1	5	1

Б). Якщо дана відповідь 7 і пропущена відповідь 8 перекодування провести за наступним ключем, причому, перерахований бал для питання 8 вказується той же, що і для питання 7.

“Сирий бал” 7 (BP7)	Перерахований бал 7 (BP 7")	Перерахований бал 8 (BP8")
1	6	6
2	5,4	5,4
3	4,2	4,2
4	3,1	3,1
5	2,2	2,2
6	1	1

В). якщо дана відповідь 8 і пропущена відповідь 7 перерахування провести за наступним ключем, причому, перерахований бал для питання 7 вказується той же, що і для питання 8.

“Сирий бал” 8 (BP8)	Перерахований бал 8 (BP8")	Перерахований бал 7 (BP7")
1	6	6
2	4,75	4,75
3	3,5	3,5
4	2,25	2,25
5	1	1

- підрахунок значення шкали здійснити за формулою:

$$BP = [((BP7'' + BP8'') - 2) : 10] \cdot 100$$

4. Значення за шкалою “Загальний стан здоров’я (General Health- GH)”

- перекодувати питання 1 за ключем:

“Сирий бал” 1 (GH1)	Перерахований бал 1 (GH1")
1	5
2	4,4
3	3,4
4	2
5	1

- перекодувати питання 11б за ключем:

“Сирий бал” 11б (GH11б)	Перерахований бал 11б (GH 11б")
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

- перерахувати питання 11г за ключем:

“Сирий бал” 11г (GH11г)	Перерахований бал 11г (GH 11г")
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

- підрахувати суму: $GH_{SUM} = GH\ 1'' + GH\ 11a + GH\ 11б'' + GH\ 11г''$

- вирахувати значення шкали за формулою:

$$GH = [(GH_{SUM} - 5) : 20] \cdot 100$$

5. Значення за шкалою “Життєва активність (Vitality- VT)”

- перекодувати питання 9а за ключем:

“Сирий бал” 9а (VT9а)	Перерахований бал 9а (VT 9а")
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

- перекодувати питання 9г за ключем:

“Сирий бал” 9г (VT 9г)	Перерахований бал 9г (VT 9г")
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

- підрахувати суму: $VT_{SUM} = VT_{9a} + VT_{9г} + VT_{9е} + VT_{9ж}$
- підрахувати значення шкали за формулою: $VT = [(VT_{SUM} - 4) : 20] \cdot 100$

6. Значення за шкалою “Соціальне функціонування (Social Functioning- SF)”

- перекодувати питання 6 за ключем:

“Сирий бал” 6 (SF 6)	Перерахований бал 6 (SF 6")
1	5
2	4
3	3
4	2
5	1

- підрахувати суму: $SF_{SUM} = SF_{6} + SF_{10}$
- підрахувати значення шкали за формулою: $SF = [(SF_{SUM} - 2) : 8] \cdot 100$

7. Значення за шкалою “Рольове функціонування (Role- Emotional- RE)”

- підрахувати суму балів, отриманих при відповіді на питання 5а, 5б, 5в:

$$RE_{SUM} = RE_{5a} + RE_{5б} + RE_{5в}$$

- підрахувати значення шкали за формулою:

$$RE = [(RE_{SUM} - 3) : 3] \cdot 100$$

8. Значення за шкалою “Психічне здоров’я (Mental Health- MH)”

- перекодувати питання 9 г за ключем:

“Сирий бал” 9г (MH 9г)	Перерахований бал 9г (MH 9г")
1	6
2	5
3	4
4	3
5	2
6	1

- перекодування питання 9е за ключем:

“Сирий бал” 9е (MH 9е)	Перерахований бал (MH 9е")
1	6
2	5
3	4
4	3

5	2
6	1

- підрахувати суму: $MH_{SUM} = MH_{9б} + MH_{9в} + MH_{9г} + MH_{9д} + MH_{9е}$

- підрахувати значення шкали за формулою:

$$MH = [(MH_{SUM} - 5) : 25] \cdot 100$$

Підрахунок загальних показників здоров'я (фізичний компонент здоров'я і психічний компонент здоров'я)

1. Підрахувати Z- значення за всіма 8-ма шкалами за формулами:

$$PF Z = (PF - 84,52404) : 22,89490$$

$$RP Z = (RF - 81,19907) : 33,797290$$

$$BP Z = (BP - 75,49196) : 23,558790$$

$$GH Z = (GH - 72,21316) : 20,16964$$

$$VT Z = (VT - 61,05453) : 20,86942$$

$$SF Z = (SF - 83,59753) : 22,37642$$

$$RE Z = (RE - 81,29467) : 33,02717$$

$$MH Z = (MH - 74,84212) : 18,01189$$

2. Підрахувати значення фізичного компонента здоров'я (ФК) за формулою:

$$\begin{aligned} \text{ФК} = & (PF Z \cdot 0,42402) + (RP Z \cdot 0,35119) + (BP Z \cdot 0,31754) + (SF Z \cdot -0,00753) + \\ & (MH Z \cdot -0,22069) + (RE Z \cdot -0,19206) + (VT Z \cdot -0,2877) + (GH Z \cdot -0,24954) \end{aligned}$$

3. Підрахувати значення психічного компонента здоров'я (ПК) за формулою:

$$\begin{aligned} \text{ПК} = & (PF Z \cdot -0,22999) + (RP Z \cdot -0,12329) + (BP Z \cdot -0,09731) + (SF Z \cdot 0,26876) + \\ & (MH Z \cdot 0,48581) + (RE Z \cdot 0,43407) + (VT Z \cdot 0,23534) + (GH Z \cdot -0,01571) \end{aligned}$$