МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

БЕРАЯ ДЖЕНЕТІ ЮРІЇВНА

УДК 618.177-06:616.441-008.61-07-08-035:612.441

БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Реферат дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук
в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Корнацька Алла Григорівна**, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділення реабілітації репродуктивної функції жінок;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Литвак Олена Олегівна**, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС», провідний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Семенюк Людмила Миколаївна**, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, складає від 10 до 20% (Юзько О.М., 2016; Adu-Gyamfi E.A. et al., 2020). Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції і патології щитоподібної залози (ЩЗ) активно обговорюється в науковій літературі (Романенко Т.Г. та співавт., 2017; Allen E. et al., 2021). З одного боку, це зумовлено високою поширеністю безпліддя у шлюбі (до 15-17%), яка, не дивлячись на сучасні досягнення в області репродукції людини, не має тенденції до зниження (Жук С.І. та співавт., 2014; Alvi A.M. et al., 2021). З іншого боку, захворювання ЩЗ займають перше місце в структурі ендокринної патології у жінок репродуктивного віку (Тронько М.Д. та співавт., 2020; Athar S. et al., 2022). Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ) є основною причиною розвитку гіпотиреозу, зустрічаються приблизно в 5% населення земної кулі і можуть призводити до розвитку патології в репродуктивній системі жінок найчастіше у вигляді порушень менструальної функції, безпліддя, гормонозалежних пухлин, а в разі субклінічного перебігу можуть розглядатися як чинники ризику невиношування вагітності або аномалій розвитку плода (Жук С.І. та співавт., 2014; Bachimanchi B. et al., 2019).

На сьогоднішній день широко обговорюється роль тиреоїдної дисфункції, яка негативно впливає на якість доімплантаційного ембріона, процес імплантації, а також диференціювання і функцію трофобласта, що призводить до безпліддя, несприятливих результатів програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і ранніх репродуктивних втрат (Юзько О., 2016; Baksi S. et al., 2021).

Удосконалення програм ДРТ дозволило збільшити частоту настання вагітності від 30 до 80% при безплідді різного ґенезу (Романенко та співавт., 2017; Bartalena L. et al., 2022). Перебіг ранніх термінів індукованої вагітності (ІВ) відбувається на тлі високих нефізіологічних концентрацій стероїдних гормонів, що виробляються гіперстимульованими яєчниками і супроводжуються підвищеною частотою ускладнень – синдромом гіперстимуляції яєчників, багатопліддям, ранніми репродуктивними втратами (Bhagyashree M. et al., 2021; Bucci I. et al., 2022). Виражене гормональне навантаження може несприятливо відбитися на функції ЩЗ, особливо у жінок з тиреоїдною патологією, проте в літературі не відображено особливості функціонування ЩЗ на ранніх термінах ІВ залежно від вихідного стану функціонального стану ЩЗ, ступеня гіперстимуляції яєчників, кількості плодів. Не розроблений алгоритм ведення ранніх термінів ІВ з урахуванням функціонального стану ЩЗ.

Отже, актуальним є вивчення частоти і структури тиреоїдних порушень у жінок з безпліддям, особливостей реалізації репродуктивної функції у пацієнток з верифікованою патологією ЩЗ, оцінка впливу АЗЩЗ на рецептивність ендометрія й ембріологічні показники в програмі ДРТ, виявлення особливостей функціонального стану ЩЗ на тлі індукованого циклу і індукованої (у т. ч. багатоплідної) вагітності з урахуванням ступеня гіперстимуляції яєчників, а також особливостей перебігу ІВ при різних варіантах тиреоїдної патології.

Відсутність тактики відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям та патологією ЩЗ і тактики ведення ІВ з урахуванням функціонального стану ЩЗ і зумовила доцільність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2025 роки.

Мета і завдання дослідження. Мета наукової роботи – знизити частоту порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок з тиреоїдною патологією на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Для реалізації поставленої мети були визначені наступні **завдання.**

1. Встановити частоту та структуру порушень репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією.
2. Визначити рівень та провідні варіанти тиреоїдної патології у жінок з безпліддям.
3. Представити результати порівняльного аналізу причин порушень репродуктивної функції показав у жінок з тиреоїдною патологією.
4. З'ясувати стан оваріального резерву та рівень антитілоутворення до фосфоліпідів, кофакторів, антиоваріальних антитіл і антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини у жінок без та з патологією щитоподібної залози.
5. Оцінити функціональний стан ендометрія та порушення рецептивності у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології.
6. Показати результати якісного аналізу фолікулярної рідини у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології.
7. Вивчити вплив на функціональний стан щитоподібної залози стимуляції суперовуляції в програмах екстракорпорального запліднення у жінок з тиреоїдною патологією.
8. Представити порівняльний аналіз частоти ускладнень I триместру вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози.
9. Удосконалити та оцінити ефективність діагностичного і лікувально-профілактичного алгоритму під час вагітності у жінок із безпліддям в анамнезі на фоні тиреоїдної патології.

Об'єкт дослідження: порушення репродуктивного здоров'я та репродуктивні втрати.

Предмет дослідження: клінічний перебіг безпліддя, акушерські та перинатальні результати розродження в жінок із порушенням репродуктивної функції на фоні тиреоїдної патології.

Методи дослідження: клінічні інструментальні, ендокринологічні, біохімічні, функціональні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено нові аспекти патогенезу безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією, які полягають у наявності порушень оваріального резерву у вигляді достовірного зниження середніх концентрацій антимюллерова гормону і підвищенні середніх рівнів фолікулостимулюючого гормону,

а також достовірного підвищення рівня антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну, β2-глікопротеїну-1, фосфатидилсерину), антиоваріальних антитіл і антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини, порівняно з жінками без патології щитоподібної залози і здоровими фертильними жінками.

Науково обґрунтовано наявність порушень функціонального стану ендометрія у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології у вигляді запально-подібних змін з підвищенням експресії маркерів плазматичних клітин CD138, макрофагів CD68 і натуральних кілерів CD56, а також посиленням процесів проліферації клітин в стромі і апоптозу в епітелії. При цьому кореляції між рівнем експресії всіх маркерів в ендометрії і титром антитиреоїдних антитіл в сироватці крові не встановлено, а аутоантитіла ми розцінювали як маркери генералізовано аутоімунної дисфункції. Крім того, показано значне порушення рецептивності, про що свідчить більш ніж трьохкратне зниження експресії LIF в ендометрії, що дозволяє розцінювати наявність антитіл до тиреопероксидази як прогностичний маркер порушень імплантації.

Уперше проведена наукова оцінка якісного аналізу фолікулярної рідини у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології. Отримані результати свідчать, що вміст sFas і sFas-L має пряму корелятивну залежність між собою (rl=0,65; rlA=0,7; rlB=0,56), що відображає особливості регуляції апоптозу при аутоімунних ушкодженнях, тобто одночасне зняття блокади апоптозу клітин шляхом зниження sFas і одночасне посилення апоптозу через активацію sFas-L. Рівень sFas прямо корелює з числом і відсотком якісних ембріонів (r=0,5 і r=0,7 відповідно), отриманих в програмі екстракорпорального запліднення, тобто посилення апоптозу за рахунок зняття блокади sFas (зниження рівня sFas) призводить до підвищення числа ембріонів поганої якості і погіршення ембріологічних показників. Рівень sFas-L корелює з відсотком якісних ооцитів і числом ембріонів (r=-0,5, r=-0,7), тобто посилення апоптозу за рахунок активації sFas-L (підвищення рівня sFas-L) призводило до різкого погіршення ембріологічних показників. Рівень антитіл до тиреопероксидази, sFas і sFas-L у фолікулярній рідині слід розцінювати як предиктори несприятливих результатів за рахунок впливу на число та якість отримуваних ооцитів і ембріонів.

Отримані результати дозволили розширити і доповнити теоретичні уявлення про патогенез жіночого безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією.

На підставі отриманих даних науково обґрунтовано необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології з метою підвищення ефективності лікування безпліддя та зниження рівня репродуктивних втрат.

Практична значущість роботи. Для практичної охорони здоров’я важливими є результати комплексного клініко-лабораторного дослідження, що показали негативний вплив тиреоїдної патології на стан репродуктивної функції жінок. Показано, що у жінок із різними формами тиреоїдної патології первинне та вторинне безпліддя мають місце у рівному співвідношенні, жіночий фактор значно переважає над чоловічим та неясного генезу. У структурі причин жіночого безпліддя переважали трубно-перитонеальний, зовнішній генітальний ендометріоз та ендокринні фактори, а також поєднання різних факторів безпліддя.

З'ясовано значну частоту тиреоїдної патології у жінок з безпліддям, а порівняльна оцінка результатів тиреоїдного скринінгу свідчить, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була в 3,8 рази вище порівняно з фертильними жінками. Відмічено, що у структурі патології щитоподібної залози переважає носійство антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини) – в 2,8 рази, що частіше зустрічається у безплідних жінок порівняно з фертильними.

Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції у жінок з аутоімунним тиреоїдитом показав, що провідне місце в структурі причин безпліддя займає зовнішній генітальний ендометріоз, з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя, з компенсованим гіпотиреозом – зовнішній генітальний ендометріоз, з еутиреоїдним зобом – трубно-перитонеальний фактор.

Отримані результати дозволили розробити патогенетично обгрунтований підхід до тактики ведення жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології. Запропонована нами тактика полягає в оцінці функції щитоподібної залоз на початковому етапі обстеження з приводу безпліддя. При виявленні патології спільно з ендокринологом проводилася своєчасна корекція порушень на етапі підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій. Особливу увагу приділяли обов'язковій оцінці рівня АТ-ТПО у жінок з безпліддям, що дозволяє визначити групу жінок з ризиком низької ефективності лікування безпліддя, прогнозувати розвиток гіпотироксинемії або гіпотиреозу в ранні терміни вагітності, а також визначити групу жінок з ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту. На етапі планування методів допоміжних репродуктивних технологій необхідно призначати індивідуальну йодну профілактику у вигляді точних дозованих препаратів калію йодиду. Жінкам з ізольованим носійством АТ-ТПО без порушення функції щитоподібної залози необхідно рекомендувати проведення програми екстракорпорального запліднення при рівні ТТГ менше 2,5 мОд/л і моніторинг рівнів ТТГ і fT4 кожні 6-8 тижнів протягом всього гестаційного періоду.

На етапі допоміжних репродуктивних технологій у жінок з виявленим маніфестним гіпотиреозом рекомендуємо використання замісної терапії препаратами L-T4 (L-тироксин, еутирокс) з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Жінкам з початково компенсованим гіпотиреозом і рівнем ТТГ менше 2,5 мОд/л, в яких в програмах можна прогнозувати розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників, контролювати рівні ТТГ і fT4 кожні 6-8 тижнів і, у разі потреби, збільшували дозу L-тироксину. У жінок з виявленим тиреотоксикозом вибір оптимального методу лікування (тиреостатична терапія, хірургічне лікування, терапія радіоактивним йодом) здійснювали спільно з ендокринологом, з урахуванням віку і стану оваріального резерву.

Тактика ведення індукованої вагітності у жінок з тиреоїдною патологією залежить від функціонального стану щитоподібної залози, причин жіночого безпліддя, ендокринного та імунного статусу, змін рівня тиреоїдних гормонів та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, що потребує розробки та використання індивідуалізованого плану ведення гестації та методу розродження.

Удосконалений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя та знизити частоту репродуктивних втрат.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Авторкою самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я та репродуктивних втрат у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу безпліддя, вагітності, пологів і стану новонароджених, проведена оцінка особливостей функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при вагітності після ДРТ на фоні синдрому гіперстимуляції яєчників. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода та новонародженого» (16-17 травня 2013 р., м. Вінниця), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20 березня 2014 року, м. Львів; 12 листопада 2014 року, м. Київ; 14 травня 2014 року, м. Київ; 21 жовтня 2015 року, м Київ), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20 квітня 2016 року, м. Київ; 20 жовтня 2016 року, м. Київ; 25 травня 2017 року, м. Київ; 14 вересня 2017 року, м. Київ; 21 листопада 2017 року, м. Київ), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» (20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький; 7 червня 2018 року, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; 21 травня 2019 року, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; 12 вересня 2019 року, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон).

Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр акушерства, гінекології та перинатології; акушерства, гінекології і репродуктології; акушерства і гінекології № 1 та акушерства, гінекології та медицини плода НУОЗ України імені П. Л. Шупика. Результати дослідження використовуються в практичній роботі пологового будинку № 1 м. Києва, відділення репродуктології ТОВ «Гармонія Здоров'я»; у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 роботи, з яких 28 статей в наукових провідних фахових журналах та збірниках, в тому числі 3 публікації у виданнях, індексованих у базі даних Scopus, 12 тез на науково-практичних симпозіумах та семінарах, більшість публікацій одноосібна.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 312 сторінках друкованого тексту (список використаних джерел займає 36 окремих сторінок), складається з анотації, вступу, розділів аналізу сучасного стану проблеми безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією та матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів; висновків та практичних рекомендацій. Список використаних джерел включає 346 джерел, з яких 60 – кирилицею і 286 – латиною. Робота ілюстрована 80 таблицями та 2 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт, методи та методологія досліджень. Для вирішення поставленої мети та завдань було обстежено 667 жінок, які були розподілені у наступні блоки досліджень.

1. Скринінгова оцінка стану ЩЗ була проведена у 248 жінок з безпліддям (основна група) і у 40 фертильних жінок, які звернулися в клініку для підбору методу контрацепції (контрольна група). Відбір хворих здійснювався відкритим когортним методом по мірі звернення пацієнток з безпліддям у відділення збереження і відновлення репродуктивної функції, анкетування проведено у 103 жінок з безпліддям. Частота гіпотиреозу складала серед цих жінок 14,6% (30 жінок).

2. Оцінка репродуктивної функції у жінок з патологією ЩЗ проведена ретроспективно у 125 пацієнток з підтвердженим діагнозом дифузного токсичного зобу (ДТЗ) та проспективно у 29 жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом ДТЗ, порушеннями менструального циклу та/або репродуктивної функції.

3. Імунологічні параметри оцінювали у 103 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, в тому числі у 59 пацієнток носіїв антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) та/або антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і 44 пацієнток без патології ЩЗ.

4. Динамічна оцінка функції ЩЗ і перебігу вагітності проведена у 55 вагітних (в тому числі 35 жінок з вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і 20 пацієнток зі спонтанною вагітністю), розділених на п'ять груп.

5. Оцінка особливостей функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при вагітності після ДРТ на тлі синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) проведена у 50 вагітних без вихідної патології ЩЗ, в тому числі у 30 вагітних з важкою формою СГЯ (група 1), 27 вагітних без ознак СГЯ (група 2, група порівняння) і 14 жінок зі спонтанною вагітністю (група 3).

Критеріями включення в програму ДРТ були жінки з безпліддям у віці від 18 до 45 років при дотриманні наступних умов: наявність матки, функціонально здатної до виношування вагітності; наявність одного або обох яєчників, доступних для аспірації фолікулів; відсутність соматичних захворювань, які є протипоказанням до вагітності та пологів; відсутність некомпенсованої ендокринної патології.

Критерії виключення: гіперпластичні процеси слизової ендометрія; злоякісні новоутворення органів репродуктивної системи; пороки розвитку матки, несумісні з вагітністю; соматичні, ендокринні та психічні захворювання в стадії декомпенсації.

Для вивчення частоти і характеру порушень менструального циклу і репродуктивної функції у жінок з ДТЗ, а також оцінки ефективності реалізації репродуктивної функції в залежності від різних методів лікування ДТЗ проведено порівняльний аналіз результатів обстеження та лікування 125 пацієнток з підтвердженим діагнозом ДТЗ, при цьому аналіз проведено ретроспективно на підставі опитування хворих і аналізу медичної документації (група 1). На проспективному етапі обстежено 29 жінок репродуктивного віку з підтвердженням ДТЗ, порушеннями менструального циклу та/або репродуктивної функції (група 2). Гормональне дослідження проведено всім пацієнткам у фазі некомпенсованого тиреотоксикозу. Тривалість анамнезу жінок по захворюванню ДТЗ в середньому становила 29,1±2,3 місяця (мінімально – 3 місяці, максимально 165 місяців).

Дослідження маркерів оваріального резерву проведено у 29 пацієнток з ДТЗ і 30 здорових жінок репродуктивного віку (31,5±4,3 року) без порушення репродуктивної функції, що склали третю (контрольну) групу. Таким чином, сформовані ретроспективна, проспективна і контрольна групи дослідження.

Умовою включення в дослідження жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом ДТЗ були клінічно виражений тиреотоксикоз; зниження вмісту ТТГ, підвищення рівня вільних фракцій тироксину (fT4) і трийодтироніну (ГТЗ); підвищений рівень АТ-рТТГ; дифузне зниження ехогенності тканини ЩЗ, дифузний зоб; дифузне посилення захоплення радіофармпрепарату за даними сцинтиграфії, а виключення – тиреотоксикоз, не пов'язаний з ДТЗ – пацієнтки з функціональною автономією ЩЗ (вузловий і багатовузловий токсичний зоб), підгострим тиреоїдитом, аміодарон-індукованим тиреотоксикозом тощо.

Комплексне обстеження включало в себе загальноклінічні, інструментальні, лабораторні методи і спеціальні методи дослідження. Обрані методи дослідження були адекватні поставленим цілям і завданням.

Виявляли чинники, що сприяють розвитку безпліддя (перенесені запальні захворювання органів малого таза, операції, овуляторна дисфункція, патологія сперми), а також медикаментозне лікування безпліддя, якщо таке проводилося до моменту надходження до відділення. Проводили аналіз гормональної терапії, яку хвора отримувала з моменту встановлення діагнозу і до звернення в нашу клініку. Уточнювали кількість циклів індукції овуляції і ефективність використовуваних препаратів, також застосування методів ДРТ і їх результати.

В ході дослідження використовували наступні лабораторні та інструментальні методи: аналіз даних бактеріологічного та мікроскопічного дослідження виділень цервікального каналу і вагіни, проведеного в лабораторії мікробіології (Катеренчук І.П., 2020); дослідження подружжя на інфекції TORCH-комплексу: токсоплазмоз, краснуху, вірус простого герпесу, цитомегаловірусну, хламідійну, уреаплазменну і мікоплазменну інфекції (Катеренчук І.П., 2020); оцінку результатів гістеросальпінгографії; аналіз результатів ендоскопічних методів дослідження – гістероскопії, лапароскопії, даних гістологічного дослідження біоптатів яєчників, морфологію біоптата або зіскрібка ендометрія (Чайка В.К. та співавт., 2011); оцінку соматичного здоров'я пацієнтки для виявлення можливих протипоказань до проведення ДРТ, настання вагітності та її виношування за результатами висновків терапевта й інших фахівців (ендокринолога, генетика, психіатра, нейрохірурга, онколога тощо); гормональне дослідження в одному з менструальних циклів, що передують стимуляції суперовуляції – визначення в плазмі крові концентрацій наступних гормонів: в ранню фолікулярну фазу (на 3-5-й день менструального циклу) – лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (Е2), пролактину (ПРЛ), тестостерону (Т), кортизолу (К), 17-гідроксипрогестерону (17-ОП), дегідроепіандростерону (ДЕА), дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-С), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО), антимюллерова гормона (АМГ) та інгібіну В за загальнопрійнятими методиками (Боднар П.Н. и соавт., 2016; Катеренчук І.П., 2020); аналіз спермограми чоловіка з висновком андролога (Юзько О.М., 2016).

Ультразвукове дослідження органів малого таза проводили за допомогою серії поздовжніх і поперечних перерізів апаратами складного сканування «Canon Aplio 500» з використанням трансабдоминального і трансвагінального електронних датчиків з високим розрішенням з частотою 7,5 МГц, ЩЗ – з лінійним датчиком 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ розраховували за формулою Брунна (Бабкіна Т.М. та співавт., 2017): L×B×D×0,479, де L – довжина частки (краніально-каудальний розмір); B – ширина частки (справа наліво); D-товщина частки (вентро-дорсальний розмір), 0,479 – коефіцієнт еліпсоїдності. Збільшеним вважався об'єм ЩЗ, який перевищує 18 мл. Усі ехографічні методи дослідження були виконані за загальноприйнятими методиками (Козуб М.М. та співавт., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2018).

Біопсію ендометрія проводили за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier в циклі, що передує програмам ДРТ. Біопсія ендометрія проводилася на 7-10-й дні менструального циклу, тобто в середню фазу проліферації за загальноприйнятою класифікацією, і на 18-20-й дні менструального циклу, тобто в період «вікна імплантації». Овуляція підтверджувалася тестом на овуляцію «Clearplan», ультразвуковим дослідженням і визначенням концентрації прогестерону в крові. Морфологічному дослідженню піддавали матеріал, отриманий при Pipelle-біопсії ендометрія. Імуногістохімічне дослідження виконано для вивчення імуноморфологічних особливостей ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу і в період «імплантаційного вікна» за загальноприйнятими методиками (Задорожна Т.Д., 2016).

Стимуляцію суперовуляції в програмі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріона (ПЕ) проводили за довгим протоколом (Жук СІ. та співавт., 2014; Юзько О.М., 2016).

Комп'ютерна база даних була оброблена з використанням прикладних програм описової статистики та рекомендацій професора Мінцера О.П. (2019). Для порівняння вибірок з нормальним розподілом використовувалися критерій Стьюдента (t) і парний критерій Стьюдента (t2), а для інших вибірок використовувалися тести Уїлкоксона (критерій W), Манна-Уїтні (критерій T), Фрідмана. Для визначення кореляційних залежностей між показниками використовувалися методи Спірмена (R) і Пірсона (r). Статистично значимими вважалися відмінності при $p<0,05$. Дані в тексті і таблицях представлені як Me, де Me – медіана, 25 і 75 – 1- і 3-й квартилі (Мінцер О.П., 2019).

Автор висловлює подяку професору Мінцеру Озару Петровичу (завідувачу кафедри медичної інформатики та трансдисциплінарного навчання) за допомогу при проведенні статистичних методів досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що середній вік обстежених жінок складав 32,1±2,8 року. Слід зазначити, що 92 (18,5%) жінки з безпліддям вказували на патологію ЩЗ в анамнезі, проте, як показало подальше обстеження, частка пацієнток з патологією ЩЗ виявилася істотно вищою – 238 (47,9%).

Серед встановлених особливостей перенесених гінекологічних захворювань генітальний ендометріоз відмічений в анамнезі в 31,8%, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ) – в 10,1%, міома матки – в 15,9%, аденоміоз – в 6,4%, фіброзно-кістозна мастопатія – в 10,7%, хронічний сальпінгоофорит – в 10,3%, ектопія шийки матки – у 12,1%

пацієнток. Серед перенесених генітальних інфекцій були вказівки на уреаплазмоз (5,1%), хламідіоз (4,6%); мікоплазмоз (2,2%), трихомоніаз (1,6%). Крім того, гінекологічні операції були в анамнезі у 62,8% пацієнток, у т. ч. реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах (24,2%), коагуляція вогнищ ендометріозу (9,9%), тубектомія з приводу позаматкової вагітності (8,3%), консервативна міомектомія (7,8%), резекція яєчників (6,6%). Отримані результати вказують на наявність обтяженого гінекологічного анамнезу у обстежених жінок, що є причиною розвитку жіночого безпліддя (Романенко Т.Г. та співавт., 2017; Dhillon-Smith R.K. et al., 2020).

Аналіз причин порушення репродуктивної функції показав, що у 49,4% обстежених жінок виявлено первинне безпліддя, у 50,6% пацієнток – вторинне. Жіноче безпліддя мало місце у 327 (65,9%) пацієнток, чоловічий фактор – у 126 (25,4%) жінок; безпліддя неясного генезу діагностовано при обстеженні 43 подружніх пар (8,7%).

У структурі причин жіночого безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (37%); істотну частку займав зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) – 36,4%; ендокринний фактор безпліддя (СПКЯ) відмічений в 23,2% пацієнток, матковий фактор – у 3,4%. У 23,8% жінок відмічено поєднання факторів безпліддя, у т. ч. трубно-перитонеального і чоловічого факторів (10,5%), трубно-перитонеального і ендокринного факторів (6,3%), трубно-перитонеального фактора і ЗГЕ (3,8%), трубно-перитонеального і маткового фактора (1,4%), а також чоловічого і ендокринного факторів безпліддя (1,8%).

Результати вивчення репродуктивного анамнезу показали, що у 251 пацієнтки (50,6%) з вторинним безпліддям в анамнезі відмічено 279 вагітностей. Сприятливий результат у вигляді термінових неускладнених пологів встановлений лише у 48 (19,1%) пацієнток; перші термінові пологи були відмічені у 28 (11,1%) жінок, другі пологи – у 16 (6,4%) пацієнток. Вагітність закінчилася передчасними пологами у 27 жінок (10,7%), штучними абортами – 41 (16,3%) пацієнтки, мимовільними викиднями – у 58 (23,1%) жінок, в 41 з них (16,3%) відмічено один мимовільний викидень; вагітності, що не розвиваються, відмічені у 57 (22,7%) пацієнток, позаматкова вагітність – в 19,1%. Тобто, у жінок з вторинним безпліддям в структурі репродуктивних результатів переважало невиношування в першому триместрі вагітності, що співпадає з результатами досліджень С.І. Жук та співавторів (2014) і Y. Dogra та співавторів (2022).

Отже, результати проведеної клінічної характеристики жінок із патологією ЩЗ та безпліддям свідчать про наявність обтяженого соматичного, гінекологічного та репродуктивного анамнезу, що необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Відповідно до поставлених завдань всім жінкам, що звернулися з приводу безпліддя, проведена оцінка функції ЩЗ (ТТГ, fT4), дослідження рівня АТ-ТПО та АТ-рТТГ, а також ехографія ЩЗ для уточнення характеру тиреоїдної патології (Бабкіна Т.М. та співавт., 2017; Катеренчук І.П., 2020).

Результати проведеного скринінгу показали, що патологію ЩЗ мали 238 (47,9%) жінок з безпліддям. Порівняльна оцінка результатів тиреоїдного скринінгу у жінок з безпліддям і у фертильних жінок показала, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була в 3,8 рази вищою порівняно з фертильними жінками (48,0 і 12,5% відповідно, $p<0,05$). У структурі патології ЩЗ в обох групах переважало носій-

ство АТ-ТПО у поєднанні з ехо-ознаками АІТ (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ), що частіше зустрічаються в групі безплідних жінок в порівняно з фертильними (24,0 і 8,7%, $p<0,05$).

Гіпотиреоз в результаті АІТ виявлений у 9,4% жінок з безпліддям, у т. ч. маніфестний – в 0,8% і субклінічний – у 8,6% жінок, тоді як він діагностований лише у 2,5% фертильних жінок, $p<0,05$. Гіпотиреоз у стадії медикаментозної компенсації був діагностований у 30 (6%) пацієнток з безпліддям, у т. ч. в результаті АІТ – у 22 жінок, післяопераційний – у 8 пацієнток (оперовані з приводу раку ЩЗ – 2, дифузного токсичного зобу (хвороба Грейвса) – 3 і вузлового токсичного зобу – 3 пацієнтки), і всі вони отримували замісну терапію L-T4 в дозі 75-100 мкг/добу. Серед фертильних жінок не було пацієнток, що отримували замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів з приводу гіпотиреозу. У порівнянні, тиреотоксикоз виявлений у 0,6% жінок з безпліддям, у т. ч. маніфестний – в 2 (0,4%), зумовлений хворобою Грейвса (ХГ), і субклінічний – у 1 (0,2%) пацієнтки. У групі фертильних жінок випадків тиреотоксикозу виявлено не було.

Для уточнення характеру виявлених змін всім пацієнткам з безпліддям і 80 фертильним жінкам виконане УЗД ЩЗ (Козуб М.М. та співавт., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2018). Отримані результати свідчать, що патологічні зміни відмічені у кожної третьої жінки з безпліддям, що було в 2,5 рази частіше порівняно з фертильними жінками (31,1 і 12,5% відповідно, $p<0,05$), причому в обох групах переважали ознаки АІТ, частка яких була достовірно вище в групі жінок з безпліддям (28,4 і 10,0%, $p<0,05$). Еутиреоїдний зоб відмічений у 7,8% пацієнток з безпліддям, що було в 3 рази частіше порівняно з фертильними жінками – 2,5% ($p<0,05$), у т. ч. дифузний зоб займав перше місце (3,8%), рідше зустрічалися вузловий (2,4%), багатовузловий (1,0%) і змішаний дифузно-вузловий зоб (0,6%). Об’єм ЩЗ у пацієнток з еутиреоїдним зобом склав, в середньому, 29,0±1,8 $см^3$ (Me – 28,4; min – 8,0; max – 59,6). У разі виявлення вузлового зобу діаметр максимального вузла склав, в середньому, 1,6±0,04 см. У 2,5% жінок без порушень репродуктивної функції був діагностований дифузний еутиреоїдний зоб.

Для з’ясування ролі і місця тиреоїдної патології в генезі порушень репродуктивної функції жінки (Юзько О.М., 2016; Dong A.C. et al., 2020) ми провели оцінку стану репродуктивної системи у жінок з безпліддям залежно від виявленої патології ЩЗ. Перш за все, ми проаналізували причини безпліддя у жінок з різними варіантами виявленої тиреоїдної патології. Для цього всіх жінок було розподілено на групи: група 1 – 119 пацієнток з носійством АТ-ТПО і ультразвуковими ознаками АІТ; група 2 – 47 пацієнток з виявленим в ході скринінгу гіпотиреозом; група 3 – 30 жінок з компенсованим гіпотиреозом; група 4 – 39 пацієнток з еутиреоїдним зобом; група 5 – 128 жінок з безпліддям без патології ЩЗ.

Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції показав, що провідне місце в структурі причин безпліддя у жінок з АІТ займав ЗГЕ (34,4%), з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя (СПКЯ) – 29,8%, з компенсованим гіпотиреозом – ЗГЕ (26,6%), з еутиреоїдним зобом і у пацієнток без патології ЩЗ – трубно-перитонеальний фактор (33,3 і 39,8% відповідно). Цікаво, що в групі порівняння ЗГЕ як причина безпліддя мав місце в два рази рідше порівняно з жінками

з АІТ (13,3 і 34,4%, p<0,05). Частка жінок з ендокринним фактором безпліддя серед пацієнток з гіпотиреозом була достовірно вище порівняно з групою жінок без патології ЩЗ (29,8; 23,3 і 14,8% відповідно, p<0,05). Поширеність трубно-перитонеального фактора безпліддя була істотною у всіх обстежуваних групах з патологією ЩЗ (26,2; 27,6; 23,3 і 33,3% відповідно) і достовірно не відрізнялася від жінок без патології ЩЗ (39,8%, p<0,05). Нами не виявлено достовірних відмінностей в структурі факторів безпліддя у пацієнток з еутиреоїдним зобом і у жінок без патології ЩЗ, на що також вказують дані сучасної літератури (Dosiou C., 2020 Ellervik C. et al., 2021).

Нами проведений аналіз функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на підставі дослідження концентрацій гормонів в плазмі крові (Катеренчук І.П., 2020). Середні значення концентрацій гормонів у жінок з АІТ не відрізнялися від нормативних показників, за винятком ФСГ, середній рівень якого (12,8±2,5 МО/л) перевищував референсні значення (2,0-10,0 МО/л). Проте середні рівні ЛГ, ФСГ виявилися достовірно вищими в досліджуваній групі жінок на відміну від групи жінок без патології ЩЗ (p<0,05). Середні значення концентрації гормонів в групах з гіпотиреозом істотно не відрізнялися від нормативних показників. У групі жінок з виявленим в ході скринінгу гіпотиреозу відмічено збільшення середнього рівня ЛГ (14,9±1,5 МО/л), який наближався до верхньої межі референсних значень (2,3-15,0 МО/л), при цьому був достовірно вище порівняно з групою контролю (14,9±1,5 і 9,0±0,9 МО/л, p<0,05). Середні концентрації гормонів в групах 4 і 5 були в межах нормативних значень і достовірно не відрізнялися між собою.

Для оцінки стану оваріального резерву нами були досліджені рівні АМГ і ФСГ в плазмі крові на 3-4-й день МЦ у 67 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безпліддя у віці 29,3±0,9 року, без оперативних втручань на яєчниках, у т. ч. у 31 пацієнтки з АІТ (основна група) і у 36 жінок без патології ЩЗ (контрольна група).

У більшості пацієнток контрольної групи (83,4%) були виявлені високий і середній рівні АМГ, і лише у 6 жінок (16,7%) діагностований низький рівень досліджуваного параметра. Навпаки, в групі жінок з АІТ високий і середній рівні АМГ виявлені лише у 51,6% пацієнток, тоді як в 48,4% хворих діагностований низький рівень АМГ. Тобто, частота виявлення низького рівня АМГ у пацієнток досліджуваної групи була в 2,9 рази вище, ніж в контрольній групі (p<0,05).

Ми зіставили середні концентрації АМГ і середні рівні ФСГ у пацієнток з АІТ у жінок без патології ЩЗ. Отримані дані свідчать про достовірне зниження середніх концентрацій АМГ і підвищенні середніх рівнів ФСГ, а, отже, про зниження основних параметрів оваріального резерву у пацієнток з АІТ в порівняно з групою жінок без патології ЩЗ.

Для уточнення стану оваріального резерву ми досліджували також об’єм яєчників і число антральних фолікулів, істотними факторами комплексної оцінки оваріального резерву, що є, за допомогою ТВУЗД, виконаного на 3-4-й день МЦ (Козуб М.М. та співавт., 2017; Маркін Л.Б. та співавт., 2018). Середній об’єм яєчників достовірно не відрізнявся в обох групах (6,2±2,1 і 6,6±2,0 см^3, p>0,05), проте число антральних фолікулів діаметром 2-10 мм в досліджуваній групі було достовірне нижче, ніж в групі контролю (5,9±1,1 і 7,6±1,5; p<0,05). Отже, не дивлячись на відсутність достовірних відмінностей у середньому об’ємі яєчників у пацієнток обох

груп, зменшений об'єм яєчників (<5 см) діагностований в 3,8 рази частіше в групі пацієнток з АІТ, ніж в групі жінок без патології ЩЗ. Нормальний об'єм яєчників (5-10 см) в досліджуваній групі спостерігався в 1,6 рази рідше, ніж в контрольній групі. Середня кількість антральних фолікулів в яєчниках пацієнток з АІТ була достовірна нижче, ніж в контрольній групі.

Ми провели комплексне імунологічне дослідження, що включало порівняльну оцінку частоти зустрічання супутніх органоспецифічних і неорганоспецифічних аутоантитіл, фенотипічної характеристики субпопуляції лімфоцитів периферичної крові, інтерферонового статусу у 57 пацієнток з АІТ (основна група), у 25 пацієнток без патології ЩЗ (група порівняння) і у 22 здорових фертильних жінок (контрольна група). Отримані результати свідчать, що серед жінок з АІТ, порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ і здоровими фертильними жінками, достовірно вище частота підвищених рівнів антитіл до кардіоліпіну класу М (12,3; 0 і 0%, $p<0,05$); антитіл до 62-глікопротеїну-1 класу М (17,5; 4,0 і 0%, $p<0,05$); антитіл до фосфатидилсерину класу G (10,5; 0 і 0%; $p<0,05$). У решти показників достовірних відмінностей не виявлено.

Показники середніх рівнів антитіл до фосфоліпідів і їх кофакторів не виходили за межі нормативних значень, проте нами відмічені достовірні відмінності в групі жінок з АТ-ЩЗ порівняно з групою пацієнток без патології ЩЗ і фертильних жінок в середніх рівнях АТ до кардіоліпіну Ig класу М (2,3±0,4; 1,7±0,6 і 1,6±0,7; $p<0,05$); АТ до β2-глікопротеїну-1 Ig класу М (3,1±0,7; 2,2±0,8 і 1,9±0,7; $p<0,05$).

Частота зустрічання антинуклеарних антитіл, антитіл до односпіральної і двоспіральної ДНК у пацієнток обох груп свідчить, що підвищений рівень антинуклеарних антитіл був виявлений лише у одної пацієнтки основної групи дослідження (1,8%), тоді як у всіх жінок в групі порівняння і контрольній групі концентрації антинуклеарних антитіл відповідали нормативним значенням. Частота зустрічання підвищених рівнів антитіл до односпіральної (рекомбінантної ДНК) достовірно не відрізнялася в обох групах (7,0; 8,0 і 4,5%; $p>0,05$). У однієї пацієнтки основної групи дослідження з первинним безпліддям був збільшений титр антитіл як до односпіральної, так і до двоспіральної ДНК. Підвищені рівні антиоваріальних антитіл відмічені у 6 (10,5%) пацієнток основної групи та не відмічені ані в групі порівняння, ані в контрольній групі. Проте, середні рівні антиоваріальних антитіл були порівняно в трьох групах: 5,7±3,6; 4,6±4,1 і 4,5±3,8 Од/мл відповідно ($p>0,05$).

Ряд авторів (Feldt-Rasmussen U. et al., 2021; Gheorghiu M.L. et al., 2021) відмічають високу інформативність частоти антитіл до прогестерону і ХГЛ. За нашими даними, число жінок з підвищеним рівнем антитіл до П було порівняне в трьох групах (33,3; 30,0 і 40,9%, $p>0,05$), причому обидва класи імуноглобулінів були вищі за норму в 6,7; 7,5 і 4,5% відповідно ($p>0,05$). Підвищений рівень IgM до β-ХГЛ відмічений достовірно частіше у жінок основної групи (20,0%), ніж в групі порівняння (7,5%) і в контрольній групі (4,5%) ($p<0,05$). Підвищений рівень IgG виявлений в 13,3; 10,0 і 9,1% пацієнток обох груп відповідно ($p>0,05$). Обидва види імуноглобулінів виявлено у 10% пацієнток основної групи, 7,5% жінок в групі порівняння і 4,5% пацієнток контрольної групи ($p>0,05$). Середні значення IgM для АТ-β-ХГЛ в обох групах не перевищували нормативних значень (13,9±9,2; 14,8±11,3 і 14,1+7,5 МО/мл,

p>0,05), як і середні рівні IgG до β-ХГЛ (15,2±8,2; 13,3±11,1 і 14,4+8,9 МО/мл, p>0,05). У двох пацієнток основної групи виявлено поєднання антитіл до прогестерону й антитіл до ХГЛ.

Отже, у пацієнток основної групи дослідження була виявлена достовірно вища частота антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну β2-глікопротеїну-1, фосфатидилсерину), антиоваріальних антитіл і антитіл до ХГЛ порівняно з групою жінок без патології ЩЗ і здорових фертильних жінок.

Для більш поглибленого аналізу стану імунної системи пацієнток досліджуваних груп нами проведено дослідження складу субпопуляції лімфоцитів периферичної крові, кількісне визначення імуноглобулінів класу IgM, IgG, IgA і інтерферонового статусу (Катеренчук І.П., 2020). Відмічено достовірне підвищення середніх значень концентрацій В-лімфоцитів (CD19+) в групі жінок з АІТ (9,4±5,8%) порівняно з аналогічним показником в групі пацієнток без патології ЩЗ (8,2±0,7%) і в контрольній групі (8,1±1,3) (p<0,05); середніх рівнів CD19+CD5+ (4,4±0,4; 1,7±0,4 і 1,4±0,2%, p<0,05); CD56+ (20,7±2,3; 16,7±1,2 і 14,3±1,1%, p<0,05) і CD16+CD56+ (18,1±1,6; 14,6±1,0 і 14,2±1,7% відповідно, p<0,05). При вивченні абсолютних показників клітинного імунітету було виявлено, що абсолютний вміст натуральних кілерів CD56+ в основній групі ($0,49±0,16×10^9$/л) достовірно перевищував аналогічний показник як в групі порівняння ($0,2±0,07×10^9$/л), так і в контрольній групі ($0,25±0,04×10^9$/л, p<0,05).

Оскільки система інтерферону є найважливішою ланкою неспецифічної резистентності організму (Катеренчук І.П., 2020), нами проаналізовано зміни стану основних показників інтерферонового статусу. Середні значення продукції лейкоцитами інтерферону у відповідь на індукцію вірусом хвороби Ньюкасла склали 12,4±1,9 Од/мл в основній групі і 12,8±1,3 О/мл в групі порівняння, що було достовірно нижче порівняно з нормою популяції і групою контролю (15,9±1,1 Од/мл, p<0,01). Середні значення продукції інтерферону в лейкоцитах у відповідь на введення мітогену (фітогемаглютинін) були в межах норми в трьох групах дослідження – 16,5±1,9; 16,8±1,6 і 18,3±1,1 Од/мл, p>0,05.

Отже, для жінок з аутоімунними тиреопатіями характерна істотна зміна параметрів імунного статусу: підвищення рівня натуральних кілерів (CD56+, CD16+CD56+), В-лімфоцитів (CD19+, CD19+/CD5+). Показана позитивна кореляція між числом невдалих спроб ЕКЗ і рівнем лімфоцитів CD19+/CD5+ в сироватці крові у пацієнток з АЗЩЗ (r=0,52; p=0,048).

З метою детального аналізу стану ендометрія 30 пацієнткам з АТ-ЩЗ і 26 жінками без патології ЩЖ проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження тканини у фазу проліферації і секреції – в період «вікна імплантації» (Чайка В.К. та співавт., 2011; Gheorghiu M.L. et al., 2021). Групу контролю склали 10 здорових фертильних жінок без патології ЩЗ.

При світловій мікроскопії зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином, у всіх випадках основної групи в ендометрії у фазу проліферації відмічена наявність ознак запальної реакції у вигляді слабко вираженої розсіяної лімфогістіоцитарної інфільтрації строми. Інфільтрати розташовувалися переважно в стромі біля залоз і спіральних артерій. Запальні інфільтрати були представлені лімфоцитами, макрофагами і поодино-

кими плазматичними клітинами. У групі пацієнток з антитиреоїдними АТ відмічено збільшення числа макрофагів і клітин моноцитарного ряду в залозах і стромі ендометрія, при цьому в жодному з випадків не було виявлено класичних ознак хронічного ендометриту: наявність в базальному і функціональному шарах ендометрія осередкових або дифузних перигландулярних і периваскулярних лімфогістіоцитарних запальних інфільтратів з великим числом плазматичних клітин, осередкового фіброзування строми і склеротичних змін стінок спіральних артерій. Звертало на себе увагу підвищення мітотичної активності клітин епітелію залоз і клітин строми ендометрія в основній групі порівняно з контролем, що надалі було доведене при оцінці експресії маркера проліферації клітин Кі-67 в цих структурах. В той же час виявлено посилення процесу апоптозу клітин залозистого епітелію і клітин строми у функціональному шарі ендометрія, що виявлялося по змінах структури ядра клітин (крайове стояння хроматину), появі каріорексису, каріопікнозу і апоптотичних телець і доводилося підвищеною експресією Apaf-I в цих елементах при імуногістохімічному дослідженні. Наявність в ендометрії описаної клітинної кооперації (плазматичні клітини, макрофаги, лімфоцити) свідчить про присутність імунних механізмів пошкодження ендометрія і запально-подібної реакції в тканині (Задорожна Т.Д., 2016). При морфологічному дослідженні ендометрія фази секреції в період «вікна імплантації» у всіх випадках були виявлені секреторні зміни ендометрія – залози звиті з широким просвітом, ядра везикули, розташовувалися базальний, апікальний край клітин нерівний з ознаками апокринної секреції в просвіт залоз, а також ознаки васкуляризації і набряку строми.

Описані морфологічні ознаки зміни рецептивного ендометрія найчіткіше були виявлені при використанні імуногістохімічних маркерів процесів запалення (CD68, CD138), імунологічної напруженості (CD56), проліферації (Кі-67), апоптозу (Apaf-I), рецептивності (LIF).

З метою детального дослідження ендометрія проведено імуногістохімічне дослідження з використанням маркерів запалення, проліферації, апоптозу клітин, а також маркера рецептивності (Задорожна Т.Д., 2016). При імуногістохімічній реакції маркер плазматичних клітин CD138 (синдекан-1) виявлявся в ендометрії у вигляді забарвлених мембран або цитоплазми клітин в коричневий колір. Даний маркер був виявлений у вигляді окремих клітин в розсіяній лімфогістіоцитарній інфільтрації в стромі біля залоз ендометрія. В основній групі у пацієнток з АТ-ЩЗ реакція була позитивною, експресія маркера CD 138, в середньому, склала 24,9±6,7 бали, що достовірно перевищувало показники в групі порівняння – 4,3±0,7 бали ($p<0,05$) і в контролі, де плазматичні клітини взагалі не були виявлені ($p<0,05$). Украй важливо відзначити, що рівень експресії маркера плазматичних клітин CD138 в ендометрії був на 30% вище у жінок з ехографічними ознаками АІТ порівняно з жінками без структурних порушень ЩЗ, що доводить спільність і взаємозв’язок запально-подібних реакцій в ендометрії при системних аутоімунних порушеннях.

Для дослідження інтенсивності запального процесу в ендометрії був обраний маркер CD68, що виявляється в мембрані клітин макрофагального ряду у вигляді коричневого кольору (Катеренчук І.П., 2020). Було показано, що число макрофагів (CD68) в основній групі перевищувало аналогічні показники в групі порівняння – 48,4±4,1 і 36,1±3,6 бали відповідно ($p<0,05$) і в контролі – 29,6±2,5 бали ($p<0,05$).

При оцінці рівня рецепторів ендометрія до естрогенів (РЕ) і П (PR), а також їх співвідношення (РЕ/PR), достовірних розбіжностей між групами нами не встановлено, що свідчить про їх недостатню інформативність.

Отже, в ендометрії жінок з аутоімунною патологією ЩЗ у фазу проліферації спостерігються запально-подібні зміни з утворенням розсіяної лімфоцитарної інфільтрації строми і збільшенням експресії маркерів плазматичних клітин, натуральних кілерів і макрофагів.

Рівень проліферації клітин в ендометрії оцінювали імуногістохімічними реакціями по експресії маркера Ki-67. Ki-67-позитивні клітини розташовувалися переважно в базальному шарі ендометрія. Продукт реакції локалізувався в ядрах клітин і мав коричневе забарвлення. У основній групі експресія Ki-67 в клітинах залозистого і покривного епітелію була трохи вище за показники в групі порівняння – 24±10,6 і 21,2±6,04 бали ($p>0,05$) і не відрізнялася від показників в контролі – 20,8±3,6 балів ($p>0,05$). У стромі ендометрія експресія маркера проліферації в основній групі була достовірно вище за контрольні значення і склала 6,2±4,07 бали ($p<0,05$), проте не відрізнялася від показників в групі порівняння – 7,5±2,8 балів ($p>0,05$).

Інтенсивність процесу апоптозу клітин при імуногістохімічній реакції оцінювали по експресії маркера Apaf-I. Маркер експресувався не лише клітинами залозистого і покривного епітелію з ознаками каріорексису і каріопікнозу, але й морфологічно підлягаючими зберіганню клітинами (за даними світлової мікроскопії зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином), а також апоптотичними тельцями. Вищеописані клітини і тільця були дисоційовані по різних шарах ендометрія, як в епітелії, так і в стромі. Продукт реакції локалізувався в цитоплазмі клітин і мав коричневе забарвлення. В основній групі експресія Apaf-I в клітинах залозистого і покривного епітелію була достовірно вище за показники в контролі – 4,3±1,6 і 2,8±0,98 бали відповідно ($p<0,05$) і трохи перевищувала показники в групі порівняння – 3,0±1,7 бали ($p>0,05$).

Тобто, у жінок з АТ-ЩЗ відмічені запально-подібні зміни в ендометрії з підвищенням експресії маркерів плазматичних клітин CD138, макрофагів CD68 і натуральних кілерів CD56, а також посиленням процесів проліферації клітин в стромі і апоптозу в епітелії порівняно з пацієнтками без АТ-ЩЗ і здорових фертильних жінок. Слід відзначити, що кореляції між рівнем експресії всіх маркерів в ендометрії і титром антитиреоїдних антитіл в сироватці крові виявлено не було, що свідчить на користь теорії RAFS-синдрому, при якому аутоантитіла розцінюються як маркери генералізовано аутоімунної дисфункції.

З метою оцінки рецептивності ендометрія проведено імуногістохімічне дослідження тканини секреторного ендометрія на 20-24-й день МЦ, тобто в період «вікна імплантації» (Чайка В.К. та співавт., 2011). У дослідженні застосовували класичний маркер рецептивності – LIF (фактор, що лейкемія-інгібірує), який експресувався в цитоплазмі клітин залізистого епітелію і накопичувався в цитоплазмі в апікальній частині клітини у вигляді гранул. Було виявлено, що в основній групі експресія LIF практично була відсутня і склала 1,0±0,05 бали, що було достовірне нижче за аналогічний показник як в групі порівняння (1,4±0,1 бали, $p<0,05$), так і в контролі (3,8±0,3 бали, $p<0,05$).

Отже, у жінок з безпліддям і АІТ відмічено значне порушення рецептивності, про що свідчить більш ніж трьохкратне зниження експресії LIF в ендометрії. З огляду

на це наявність АТ-ТПО у жінок з безпліддям можна розцінювати як прогностичний маркер порушень імплантації.

Враховуючи дані літератури (Тронько М.Д. та співавт., 2020; Hamad A. et al., 2021) про можливу ушкоджувальну дію антитиреоїдних антитіл на ооцити, ембріони і трофобласт, а також раніше отримані нами дані про зниження показників оваріального резерву, високій долі повторних безуспішних спроб ЕКЗ в анамнезі, достовірно нижчі показники фолікулогенезу і ембріогенезу в програмі ЕКЗ і зниження ефективності програми ЕКЗ у жінок з АІТ порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ, ми досліджували фолікулярну рідину (ФР) жінок з АІТ в програмі ЕКЗ на наявність АТ-ТПО і факторів апоптозу, передбачаючи, що зниження оваріального резерву, а також низькі показники оо- та ембріогенезу у жінок з аутоімунними тиреопатіями можуть бути пов'язані з посиленням процесів апоптозу в яєчниках за рахунок безпосереднього впливу антитиреоїдних антитіл.

З огляду на вищевикладене, були отримані зразки ФР шляхом пункції під контролем УЗД у 53 жінок з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, у т. ч. у 32 пацієнток з АІТ (група 1) і у 22 жінок без патології ЩЗ (група 2). При оцінці концентрації АТ-ТПО у ФР і сироватці крові у жінок досліджуваних груп встановлено, що рівень АТ-ТПО в сироватці жінок з АІТ був майже в 20 разів вище за аналогічний показник в групі жінок без патології ЩЗ – 340,6±31,9 і 17,08 ±1,5 МО/л ($p<0,05$). У групі жінок з АІТ рівень АТ-ТПО в сироватці в 3 рази перевищував аналогічний показник у ФР (340,6±31,9 і 111,15±8,1 МО/л) ($p<0,05$). У ФР жінок групи 2 АТ-ТПО не визначалися. Порівняльна оцінка вмісту АТ-ТПО у жінок з АІТ в різних вікових групах показала, що вік істотно не впливає на рівень АТ-ТПО, оскільки рівні антитіл в підгрупах 1А (до 35 року) і 1В (старше 35 року) достовірно не відрізнялися: у сироватці – 356,1±37,6 і 319,6±37,4 МО/л ($p=0,7$); у ФР – 115,2±12,2 і 104,1±8,1 МО/л ($p>0,05$). Кореляційний аналіз отриманих даних показав наявність «сильного» позитивного зв'язку між рівнями АТ-ТПО у фолікулярній рідині і сироватці в групі жінок з АІТ ($r=0,7$; $p<0,05$), а також в різних вікових підгрупах жінок з АІТ: $r(1A)=0,8$; $r(1B)=0,8$, ($p<0,05$). Тобто, нами виявлений прямий взаємозв'язок між рівнями АТ-ТПО у ФР і сироватці. При аналізі ембріологічних параметрів було виявлено, що число отриманих ооцитів в обох групах достовірно не відрізнялося – 8,5б±1,07 і 9,5±1,08 ($p>0,05$). Не було також істотних відмінностей в числі ооцитів між групами 1А і 2 – 9,9±1,1 і 9,5±1,1 ($p>0,05$). Отже, на кількість отриманих ооцитів наявність АТ-ТПО достовірно не впливає, при цьому вік вирішально впливає на різке зниження числа отриманих ооцитів незалежно від аутоімунного статусу, що також відмічено у сучасній літературі (Han Z. et al., 2020; Hernández-Vargas P. et al., 2020).

Нами встановлено, що аутоімунна патологія ЩЗ несприятливо впливає на якість ооцитів, а також на число і якість ембріонів, отриманих в програмі ЕКЗ.

Результати дослідження факторів апоптозу (sFas і sFas-L) у ФР жінок з АІТ свідчать, що середній рівень антиапоптотичного фактора (блокатора апоптозу) sFas у ФР жінок з АІТ був достовірно нижче, ніж в групі пацієнток без патології ЩЗ – 1541±80,5 і 1874±64,0 пг/мл ($p=0,001$). З віком відмічена тенденція до зниження цього показника у ФР пацієнток з АІТ (sFas 1A > sFas IB), проте ці відмінності не були достовірними – 1682,1±120,2 і 1456,1±100,2 пг/мл ($p=0,08$). Рівень даного показника

у ФР молодих жінок з АІТ був дещо нижче, ніж в групі пацієнток без патології ЩЗ – 1682,1±120,2 і 1874±64,0 пг/мл (p=0,08). Відмічено також достовірне зниження sFas у ФР жінок з АІТ старшого віку в порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ – 1456,1±100,2 і 1874±64,0 пг/мл (p=0,001).

Тобто, прискорення процесів апоптозу ооцитів у жінок з АІТ, мабуть, зумовлено як аутоімунним процесом, так і віковим посиленням апоптозу шляхом зняття блокади через sFas.

Вміст маркера (активатора) апоптозу клітин sFas-L у ФР був достовірно збільшений у жінок з АІТ порівняно з аналогічним показником в групі пацієнток без патології ЩЗ – 0,3±0,01 і 0,3±0,01 нг/мл (p<0,05). З віком цей показник істотно не мінявся і залишався вищим у жінок з антитілами: 1А і 1В – 0,3±0,01 і 0,3±0,03 нг/мл (p>0,05); 1А і 2 – 0,3±0,01 і 0,3±0,01 нг/мл (p<0,05); 1В і 2 – 0,3±0,03 і 0,3±0,01 нг/мл (p<0,05). Тобто можна передбачити, що даний показник менш схильний до вікових коливань, ніж розчинний рецептор (sFas).

Отже, у жінок з АІТ у ФР відмічено достовірне підвищення рівня активатора апоптозу sFas-L, який істотно не залежав від віку.

Аналіз показав, що у хворих з АІТ, на відміну від здорових жінок, вміст sFas і sFas-L у ФР прямо корелював між собою (rl=0,65; rlA=0,7; rlB-0,56), що відображає особливості регуляції апоптозу при аутоімунних ушкодженнях, тобто одночасне зняття блокади апоптозу клітин шляхом зниження sFas і одночасне посилення апоптозу через активацію sFas-L.

Рівень sFas у ФР жінок з АІТ прямо корелював з числом і відсотком якісних ембріонів (r=0,5 і r=0,7 відповідно), отриманих в програмі ЕКЗ, тобто посилення апоптозу за рахунок зняття блокади sFas (зниження рівня sFas) призводило до підвищення числа ембріонів поганої якості і погіршення ембріологічних показників. Рівень sFas-L у ФР назад корелював з відсотком якісних ооцитів і числом ембріонів (r=-0,5, r=-0,7 відповідно), отриманих в програмі ЕКЗ, тобто посилення апоптозу за рахунок активації sFas-L (підвищення рівня sFas-L) призводило до різкого погіршення ембріологічних показників.

Отримані результати показали, що такі показники ФР, як АТ-ТПО, sFas і sFas-L можуть служити предикторами несприятливих результатів програм ЕКЗ за рахунок впливу на число і якість отримуваних ооцитів і ембріонів.

Всім жінкам, які страждають на безпліддя і, перш за все, пацієнткам, плануючим відновлення репродуктивної функції за допомогою методів ДРТ, проводили оцінку функції ЩЗ (ТТГ, fT4) і АТ-ТПО на початковому етапі обстеження з приводу безпліддя. При виявленні патології спільно з ендокринологом проводилася своєчасна корекція порушень на етапі підготовки до програм ДРТ. Особливу увагу приділяли обов’язковій оцінці рівня АТ-ТПО у жінок з безпліддям, що дозволило нам визначити групу жінок з ризиком низької ефективності лікування безпліддя в програмах ДРТ, прогнозувати розвиток гіпотироксинемії або гіпотиреозу в ранні терміни вагітності після ЕКЗ, а також визначити групу жінок з ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту.

Усім жінкам на етапі планування методів ДРТ призначали індивідуальну йодну профілактику у вигляді точних дозованих препаратів калію йодиду (йодомарин або

йодбаланс 250 мкг на добу) або вітамінно-мінеральних комплексів для вагітних, що містять йод (вітрум пренатал форте) у поєднанні з препаратами калію йодиду, виключенням пацієнток з ХГ (Тронько М.Д. та співавт., 2020; Hsieh Y.T. et al., 2021). Індивідуальна йодна профілактика проводилася впродовж всієї вагітності і періоду грудного вигодовування. Носійство АТ-ТПО без порушення функції ми не розцінювали як протипоказання для індивідуальної йодної профілактики, оскільки йшлося про використання фізіологічних доз йоду. Ми не використовували для індивідуальної йодної профілактики йодовмісні біологічні активні добавки, і якщо жінка, направлена в нашу клініку, їх приймала, рекомендували відмінити їх прийом і використовувати точно дозовані йодовмісні препарати (Imaizumi M. et al., 2020; Inagaki Y. et al., 2020).

Жінкам з ізольованим носійством АТ-ТПО без порушення функції ЩЗ ми рекомендували проведення програми ЕКЗ при рівні ТТГ менше 2,5 мОд/л і моніторинг рівнів ТТГ і fT4 кожні 6-8 тижнів протягом всього гестаційного періоду. У жінок з виявленим маніфестним гіпотиреозом рекомендували використання замісної терапії препаратами L-T4 (L-тироксин, еутирокс) з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Проведення програм ДРТ вирішували лише за умови досягнення стійкої компенсації гіпотиреозу (рівень ТТГ менше 2,5 мОд/л). Жінкам з початково компенсованим гіпотиреозом і рівнем ТТГ менше 2,5 мОд/л, в яких в програмах ДРТ можна було прогнозувати розвиток СПЯ (СПКЯ, мультифолікулярні яєчники) контролювали рівні ТТГ і fT4 кожні 6-8 тижнів і, у разі потреби, збільшували дозу L-тироксину (≈ на 50 мкг/добу). У жінок з виявленим тиреотоксикозом (ХГ) вибір оптимального методу лікування (тиреостатична терапія, хірургічне лікування, терапія радіоактивним йодом) здійснювали спільно з ендокринологом, з урахуванням віку і стану оваріального резерву.

На особливу увагу заслуговують результати вивчення особливостей замісної терапії у 44 жінок з первинним гіпотиреозом, верифікованим до настання вагітності і адекватно компенсованим L-тироксином (L-T4), про що свідчив нормальний рівень ТТГ на етапі включення в дослідження. З 44 жінок з компенсованим гіпотиреозом у 25 пацієнток з метою досягнення вагітності проводили стимуляцію суперовуляції (основна група), а у 19 жінок з компенсованим первинним гіпотиреозом настала спонтанна вагітність (контрольна група). В результаті проведеного лікування у 18 жінок основної групи настала одноплідна вагітність, в 7 діагностовані двійнята.

Отримані дані свідчать, що пацієнтки обох груп не відрізнялися за віком і причинам гіпотиреозу, а також по мірі його компенсації (вихідний рівень ТТГ) і дозі початково левотироксину, що приймався (L-T4). Серед пацієнток основної групи приблизно в половині випадків діагностоване первинне, а ще в половині випадків – вторинне безпліддя; його найчастішими причинами були трубно-перитонеальний і ендокринний чинники (як правило, СПКЯ).

Функція ЩЗ на тлі замісної терапії оцінювалася початково (до початку стимуляції суперовуляції в програмі ЕКЗ в основній групі і безпосередньо до настання вагітності в контрольній), а також на 4-5 тижні вагітності до проведення необхідної корекції дози L-T4. В основній групі вихідний рівень ТТГ склав 2,0 [1,2; 2,82] мОд/л, а на 4-5 тижні вагітності – 3,70 [3,30; 4,20] мОд/л ($p<0,001$), в контрольній групі – 2,80 [2,05; 3,68] мОд/л і 3,60 [2,40; 3,90] мОд/л відповідно ($p>0,05$). Дані визначення рівня ТТГ

в динаміці свідчать, що в основній групі на тлі стимуляції овуляції у жінок з гіпотиреозом, що отримували колишню дозу L-T4, до 4-5-го тижня ІВ сталося статистично значиме збільшення рівня ТТГ. Цього не було виявлено в контрольній групі при спонтанній вагітності. Якщо початково в основній і контрольній групі рівень ТТГ не відрізнявся, то на 4-5 тижні вагітності ці відмінності були статистично значущими. При оцінці динаміки ТТГ у окремих пацієнток від вихідного рівня до 4-5 тижня вагітності була виявлена аналогічна закономірність: у основній групі динаміка рівня ТТГ склала 2,0 [1,2; 2,9] мОд/л, тоді як в контрольній 1,19 [-0,42; 1,60] мОд/л (Т=303,0; p=0,003; t=3,64; p < 0,001; С195% 0,75 – 2,63).

Отримані результати свідчать про те, що в ранні терміни індукованою вагітності у жінок з гіпотиреозом сталося статистично значиміше підвищення рівня ТТГ, ніж у жінок з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю.

Нами вивчені рівні Е2 і Р-ХГЛ. Так, якщо вихідний рівень Е2 в двох групах не відрізнявся, то на тлі стимуляції овуляції в основній групі сталося статистично значиме підвищення рівня Е2 порівняно з контрольною групою, при цьому динаміка рівня Е2 також була істотно вища, ніж в контрольній групі. Швидше за все, настільки значиме підвищення рівня Е2 на тлі стимуляції овуляції і є основним непрямим стимулятором функції ЩЗ жінки, яке опосередкує підвищенням рівня ТСГ (Kahaly G.J., 2020; Jiang M. et al., 2021). Відмінностей за рівнем β-ХГЛ між двома групами виявлено не було. При кореляційному аналізі виявлена закономірність не була відмічена, тобто рівень ТТГ не корелював з рівнем Е2. Цікаво, що не була відмічена негативна кореляція рівня ТТГ і β-ХГЛ, що зазвичай виявлялася. Можливо, це пов’язано з тим, що до дослідження увійшли жінки з гіпотиреозом ще до підвищення ним дози L-T4. У нормі стимуляція ЩЗ ХГЛ викликає стимуляцію продукції тиреоїдних гормонів і падіння рівня ТТГ. При гіпотиреозі стимуляція ХГЛ через неспроможність ЩЗ не призводить до достатнього підвищення рівня тиреоїдних гормонів і, відповідно, падіння ТТГ. Мабуть, саме цим можна пояснити відсутність кореляції між β-ХГЛ і ТТГ при гіпотиреозі (до підвищення дози L-T4).

Отже, в ранні терміни індукованою вагітності у жінок з початково компенсованим гіпотиреозом сталося статистично значиміше підвищення рівня ТТГ, ніж у жінок з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю, що свідчить про необхідність раннього, порівняно із спонтанною вагітністю, збільшення дози L-T4 при ІВ.

Згідно сучасним дослідженням (Kim J.J. et al., 2020; Karakis L.S. et al., 2021), І триместр вагітності є визначальний для прогнозу перебігу і результату ІВ, оскільки більшість ускладнень цього періоду вагітності обумовлена нестабільним гормональним фоном унаслідок проведеної стимуляції функції яєчників, використанням різних гормональних препаратів, неадекватною прегравідарною підготовкою, соматичною і ендокринною обтяженою. Перебіг ІВ має істотні особливості, пов’язані з високими нефізіологічними концентраціями стероїдних гормонів, багатопліддям і СГЯ, що призводять до підвищеної частоти ускладнень вагітності і репродуктивних втрат. З іншого боку, як було показано вище, патологія ЩЗ може бути незалежним чинником, що негативно вплив на прогноз настання і перебігу вагітності і вносить серйозний вклад до патології репродукції (Жук С.І. та співавт., 2014; Юзько О.М., 2016).

З огляду на це ми вивчили особливості функціонування ЩЗ (ТТГ, fT4) в динаміці ІВ з урахуванням рівнів Е2, П, ХГЛ, а також проаналізували особливості перебігу вагітності у 109 жінок, яких, залежно від вихідного стану ЩЗ, було розподілено в наступні групи: група 1 – 25 жінок з ІВ і нормальною функцією ЩЗ за відсутності антитиреоїдних антитіл; група 2 – 20 пацієнток з ІВ і носійством АТ-ТПО без порушення функції ЩЗ; група 3 – 25 пацієнток з ІВ і первинним гіпотиреозом у стадії медикаментозної компенсації; група 4 – 19 жінок із спонтанною вагітністю і компенсованим гіпотиреозом; група 5 (контрольна) – 20 жінок із спонтанною вагітністю без патології ЩЗ. Як було показано вище, в результаті проведеного лікування вагітність настала в 26 з 89 (29,2%) жінок з АІТ, у 25 жінок з 77 (32,5%) пацієнток з гіпотиреозом, в 46 з 128 (35,9%) жінок без патології ЩЗ. Динамічне спостереження за перебігом вагітності ми здійснювали у 20 жінок з АІТ, у 25 пацієнток з гіпотиреозом і в 25 без патології ЩЗ.

При оцінці основних клініко-лабораторних характеристик вагітних встановлено, що жінки всіх груп були порівняно за віком (середній вік – 30,3±0,7 років) і вихідним гормональним показникам. Далі ми провели розподіл ІВ залежно від кількості плодів, з 70 жінок з ІВ у 41 (58,6%) жінки мала місце одноплідна вагітність, у 29 (41,3%) пацієнток – багатоплідні вагітності, у т. ч. в 24 (34,2%) – двійнятами, в 5 (7,2%) – трійнею.

Порівняльний аналіз частоти багатопліддя в досліджуваних групах показав, що двійнят більше всього було в групі жінок без патології ЩЗ (48,0%), ніж в групі жінок з компенсованим гіпотиреозом (28%) і в групі жінок з носійством антитиреоїдних антитіл (25,0%), тоді як вагітності трійнею мали місце лише у жінок без патології ЩЗ (12,0%) і у пацієнток з антитілами (10,0%).

Динамічна оцінка функції ЩЗ у жінок з безпліддям в програмі ЕКЗ і в ранні терміни ІВ проведена в 90 вагітних, у т. ч. у 25 жінок без патології ЩЗ (група 1), 20 вагітних з носійством антитиреоїдних антитіл (група 2), 25 вагітних з компенсованим гіпотиреозом (група 3) і у 20 жінок із спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (група 4). Вихідні рівні ТТГ достовірно не відрізнялися у всіх групах (2,0±0,2; 2,1±0,2; 2,0±0,3 і 1,8±0,1 МО/л, $p>0,05$). До дня ПЕ в порожнину матки рівень ТТГ в трьох групах достовірно підвищився в порівняно з вихідними рівнями (1 – 2,0±0,2 і 2,4±0,2 МО/л, $p<0,05$), (2 – 2,1±0,2 і 3,2±0,4 МО/л, $p<0,05$), (3 – 2,0±0,3 і 3,9±0,3 МО/л, $p<0,05$), потім він продовжував підвищуватися, досягаючи піку до дня констатації біохімічної вагітності (2,9±0,3; 3,5±0,3 і 4,0±0,5 МО/л), що достовірно перевищувало аналогічний показник в групі спонтанної вагітності (2,0±0,1 МО/л, $p<0,05$).

Характерно, що рівень ТТГ в групі 1 був достовірно нижче за аналогічні показники групи 2 і 3 в день ПЕ (2,4±0,2; 3,2±0,4; 3,9±0,5 МО/л; $p<0,05$), а також в день констатації біохімічної вагітності (2,9±0,3; 3,5±0,3 і 4,0±0,5 МО/л), що достовірно перевищувало рівень ТТГ в групі спонтанної вагітності (2,0±0,1 МО/л, $p<0,05$) і свідчило про менш виражену стимуляцію ЩЗ на тлі стимуляції суперовуляції у здорових жінок порівняно з жінками з носійством антитіл і компенсованим гіпотиреозом, а також порівняно з жінками в групі спонтанної вагітності. Важливо відзначити, що в групі жінок з компенсованим гіпотиреозом рівень ТТГ істотно збільшився в день ПЕ і в день визначення ХГЛ (3,9±0,3 і 4,0±0,5 МО/л), що достовірно відрізнялося від аналогічного показника в решті груп. Згідно сучасних уявлень (Катеренчук І.П., 2020;

Karakis L.S. et al., 2021), прийнятий в даний час верхній допустимий рівень ТТГ для ранніх термінів вагітності – 2,5 МО/л, що послужило підставою для збільшення дози L-тироксину (L-T4) на 50%.

У терміни 6-7 і 10-12 тижнів вагітності рівні ТТГ в групі 2 і в групі 3 (після збільшення дози L-T4) продовжували достовірно перевищувати аналогічні показники в групах 1 та 4 – 3,2±0,2; 3,9±0,3; 1,7±0,2 і 1,5±0,2 МО/л, $p<0,05$ та 2,1±0,2; 2,3±0,4; 1,5±0,2 і 1,3±0,1 МО/л відповідно, $p<0,05$). Надалі рівень ТТГ поступово знизився і не зазнавав істотних змін в терміни вагітності 14-16 тижнів, 20-26 тижнів і 30-40 тижнів.

Вихідні значення fT4 не розрізнялися у всіх групах. Так, у групі 1 рівень fT4 не зазнавав істотних змін в динаміці. У групі 2 з 4-5-го тижня вагітності спостерігалася відносна гіпотироксинемія, що зберігалася до завершення вагітності, рівень fT4 був достовірно нижче початкового ($p<0,05$). У пацієнток групи 3 спостерігався знижений рівень fT4, який після збільшення дози L-T4 поступово відновився до 10-12-го тижня вагітності і залишався практично незмінним до її завершення. У групі 4 рівень fT4 практично не змінювався в динаміці, проте після 20-го тижня вагітності спостерігалося деяке його зниження при нормальних рівнях ТТГ. Характерно, що в 20-26 і 30-40 тижнів вагітності середній рівень fT4 в групі достовірно перевищував аналогічний показник в групах 2 та 4 (17,4±0,8; 15,5±0,4 і 15,8+0,5 пмоль/л; 17,3±0,6; 15,4+0,5 і 15,6±0,4 пмоль/л відповідно, $p<0,05$), що свідчило про адекватну компенсацію гіпотиреозу (Kim J.J. et al., 2020; Kjaergaard A.D. et al., 2021).

Згідно з отриманими даними, вихідні середні рівні Е2 не відрізнялися у всіх групах, проте вже до дня ПЕ відмічено достовірне зростання рівня Е2 у всіх трьох групах по відношенню до вихідних показників (1 – 198±18,9 і 3358±312,3 пмоль/л; 2 – 196±21,5 і 2788±288,7 пмоль/л; 3 – 178±15,8 і 2985,9±240,2 пмоль/л; $p<0,05$). Рівень Е2 групі жінок зі спонтанною вагітністю достовірно відрізнявся від початкового з дня підтвердження біохімічної вагітності (203,8±18,8 і 1970±182,7 пмоль/л; $p<0,05$). Надалі спостерігалося прогресивне зростання Е2 у всіх групах з ІВ.

Результати динамічної оцінки рівня прогестерону (П) свідчать, що середні рівні П початково не відрізнялися у всіх досліджуваних групах, проте через 2-3 тижні після ПЕ (день констатації біохімічної вагітності) вони достовірно підвищилися у всіх групах жінок з ІВ в порівняно з вихідними показниками (1 – 46,7±4,5 і 330,5±30,5 нмоль/л; 2 – 49,4±4,3 і 296,5±25,4 нмоль/л; 3 – 42,9±4,2 і 318,6±27,2 нмоль/л; $p<0,05$). У групі пацієнток із спонтанною вагітністю рівень П з дня підтвердження біохімічної вагітності істотно перевищував вихідний рівень (56,2±5,2 і 322,0±32,1; $p<0,05$), проте був достовірно нижче в порівняно з аналогічними показниками в групах 1, 2 і 3 ($p<0,05$).

Рівень Р-ХГЛ в групі жінок зі спонтанною вагітністю істотно збільшувався відповідно до термінів вагітності у міру її прогресу, але був достовірно нижче за аналогічні показники в групах жінок з ІВ у всі періоди дослідження.

На особливу увагу заслуговують результати динамічної оцінки функції ЩЗ в ранні терміни ІВ у 101 вагітної без вихідної патології ЩЗ, у т. ч. у 60 жінок з СГЯ (група 1), у 27 вагітних без ознак СГЯ (група 2 порівняння) і у 14 жінок зі спонтанною вагітністю (група 3 контрольна).

Динаміку рівнів ТТГ, fT4, Е2, П і р-ХГЛ в сироватці крові у жінок груп 1 і 2 оцінювали до початку стимуляції, на 14 день після ПЕ в порожнину матки, в термінах

вагітності: 7, 14 і 24 тижні. У групі 3 вказані гормональні параметри вивчали до настання вагітності, в день констатації вагітності при визначенні позитивного рівня р-ХГЛ, а також у вищевказані терміни гестації (Khosla S et al., 2020; La Franchi S.H., 2021). Встановлено, що пацієнтки обстежуваних груп були порівняні за вихідними гормональними показниками. Так, на 14-й день після ПЕ в порожнину матки рівень ТТГ у вагітних групи 1 істотно перевищив вихідні показники, склавши, в середньому, 3,8±0,3 МО/л, що було достовірне вище (p<0,05) за аналогічні дані груп 2 і 3 (2,1±0,3 і 2,0±0,1 МО/л відповідно). Відомо, що в нормі в 20-30% жінок в І триместрі вагітності рівень ТТГ знижується і не повинен перевищувати 2,0-2,5 МО/л, а рівень fT4, як правило, нормальний.

За нашими даними, в 43,0% пацієнток групи 1 в період маніфестації СГЯ рівень ТТГ перевищував верхню межу норми для вагітних, склавши, в середньому, 3,0±0,1 МО/л. Проте, не дивлячись на порівняно високий рівень ТТГ, власне функція ЩЗ не страждала, про що можна було судити по концентрації fT4 (16,5±0,4 пмоль/л). Статистично значимих відмінностей в концентрації fT4 як між групами, так і порівняно з вихідними даними, виявлено не було – 16,4±0,4; 16,1±0,3 і 16,6±0,7 пмоль/л відповідно в групах 1, 2 і 3 (p>0,05).

Динаміка рівня Е2 та П на 14-й день ПЕ і в термінах 7, 14 та 24 тижні вагітності показала, що рівень Е2 в групі 1 склав 47708±4444 пмоль/л, що в 5 разів перевищували аналогічний показник групи 2 (8201±890 пмоль/л) і в 30 разів – групи 3 (1487±182,7 пмоль/л) (p<0,05). Середній рівень П в цій групі склав 1483±102,4 нмоль/л, що в 3 рази перевищувало аналогічний показник в групі 2 (533±55,4 нмоль/л) і в 5 разів – в групі 3 (322±32 нмоль/л) (p<0,05). Співвідношення П/Е2 в групі 1 склало 1:32, вдвічі перевищивши показники групи 2.

На 7-му тижні вагітності у жінок з СГЯ рівень ТТГ знизився до 2,8±0,4 МО/л, проте залишався достовірно високим порівняно з аналогічним показником в групах 2 і 3 (1,7±0,2 і 1,5±0,2 МО/л відповідно, p<0,05) і зберігався до купірування симптомів СГЯ на 10-й тиждень гестації. Концентрація fT4 у всіх групах не зазнала істотних змін і склала 17,5±1,5; 16,5±0,5 і 16,3±0,8 пмоль/л відповідно.

Рівень Е2 в групі жінок з СГЯ знизився до 31972±3074 пмоль/л, проте як і раніше достовірно перевищував аналогічний показник в групах 2 і 3 (15349±1459 і 3387±393 пмоль/л відповідно, p<0,05). Вміст П в групі 1 істотно не мінявся і склав 1226±136,6 нмоль/л, тоді як в групах 2 і 3 він зріс до 806,4±80 і 579±52 нмоль/л відповідно, порівняно з показниками на момент констатації вагітності (p<0,05).

До 14-го тижня вагітності рівень ТТГ в групі 1 поступово знизився до 1,4±0,2 МО/л і достовірно не відрізнявся від аналогічних показників в групах 2 і 3, склавши 1,2±0,1 і 1,3±0,2 МО/л відповідно. Вміст fT4 в сироватці крові жінок з СГЯ достовірно перевищував вихідне значення – 18,1±0,6 пмоль/л (p=0,0014), тоді як в групах 2 і 3 істотно не відрізнялися від таких (17,9±0,6 і 17,1 ±0,7 пмоль/л відповідно).

Концентрація Е2 в групах 1 і 2 істотно не змінилася, склавши 33522±3549 і 19104±1511 пмоль/л відповідно, в групі 3 – зросла в 2 рази порівняно з терміном вагітності 7 тижнів (7495±752 пмоль/л) (p<0,05). До 14 тижнів рівень П у всіх трьох групах порівняно з терміном 7 тижнів істотно не змінився, склавши відповідно 1273±120; 907±90 і 777±73 нмоль/л.

У 24 тижні вагітності концентрація ТТГ у жінок всіх трьох груп дещо підвищилася до значень 1,7±0,3; 1,6±0,1 і 1,7±0,2 МО/л та наблизилась до вихідного вмісту. Рівень fT4 знизився до 15,0±0,4; 16,0±0,9 і 15,5±0,7 пмоль/л в трьох групах відповідно і не перевищував нормативних показників.

Рівень Е2 в 24 тижні вагітності у всіх трьох групах був майже вдвічі вище порівняно з аналогічним показником при терміні 14 тижнів (55782±5736; 33344±3078 і 11600±1154 пмоль/л відповідно), але виявився достовірно вище ($p<0,05$) лише в групі 2. Рівень П склав 1369±104; 1003±102 і 1123±128 нмоль/л відповідно. Достовірне підвищення П порівняно з терміном 14 тижнів відмічене лише в групі 3, що закономірно для спонтанного та фізіологічного перебігу вагітності. У групах 1 і 2 ця закономірність була порушена у зв'язку гормональною підтримкою, що проводилася у пацієнток з ІВ впродовж всього І триместру.

Особливу увагу ми приділили 18 жінкам (30%) групи 1, в яких на 14-й день після ПЕ концентрація ТТГ перевищувала 4,0 МО/л. Рівень ТТГ у цих хворих коливався від 4,1 до 10,3 МО/л, склавши, в середньому, 5,8±0,5 МО/л; концентрація fT4 відповідала нижній межі норми – у середньому, 15,8±0,6 пмоль/л. Отримані дані вказували на наявність субклінічного гіпотиреозу, що співпадає з даними сучасної літератури (Lin X. et al., 2020; La Franchi S.H., 2021). До 7-го тижня вагітності лабораторні зміни, що свідчать про субклінічний гіпотиреоз, зберігалися в 7 вагітних: рівень ТТГ склав, у середньому, 5,3±0,3 МО/л, а концентрація fT4 знизилася ще більше, склавши, в середньому, 14,1±0,9 пмоль/л. До 14 тижнів гестації відносна гіпотироксинемія зберігалася лише у двох пацієнток і надалі не зазнала істотних змін.

Ускладнення вагітності у жінок із безпліддям та патологією ЩЗ є предметом чисельних наукових досліджень (Lukaszuk K. et al., 2020; Medenica S. et al. 2022). Нами встановлено, що у 8 (13%) із 61 пацієнтки в групі 1 і 2 (7,4%) з 27 вагітних в групі 2 в терміні 14 тижнів виявлений транзиторний гестаційний гіпертиреоз (пригнічені рівні ТТГ (0,17±0,05 МО/л) і високонормальні або підвищені рівні fT4 (20,6±1,1 пмоль/л) ($p<0,001$). У 9 з них він був у пацієнток з багатоплідною вагітністю, лише в одному випадку він виявлений при одноплідній вагітності. Частота багатоплідних вагітностей в групі 1 склала 41,7% (25 жінок), в групі 2 – 18,5% (5 пацієнток), в групі 3 – 14,3% (2 пацієнтки).

Нами проведений порівняльний аналіз особливостей тиреоїдної функції у жінок з одноплідною і багатоплідною вагітністю, що викликає певний інтерес у сучасній літературі (Melo P. et al., 2020; Morales-Martínez F.A. et al., 2021). Так, у терміні 14 тижнів рівень ХГЛ у жінок з багатоплідною вагітністю в 3 рази перевищив аналогічний показник в підгрупі з одноплідною вагітністю, а рівень ТТГ був достовірно нижче (0,8±0,2 МО/л), ніж при одноплідній вагітності (1,7±0,1 МО/л). Концентрація ж fT4 достовірно ($p<0,05$) підвищилася вже з 7 тижнів гестації (у вагітних з одним плодом fT4 склала 20,8±2,0 пмоль/л, з двома і більш плодами – 16,7±0,4 пмоль/л).

Представлені дані дозволяють дійти висновку про те, що поширеність транзиторного гестаційного гіпертиреозу найбільш висока в групі жінок з багатоплідною вагітністю і безпосередньо залежить від рівня ХГ, незалежно від розвитку СГЯ. Виявлені зміни, ймовірно, були обумовлені прямим стимулюючим впливом ХГЛ як структурного аналога ТТГ на функцію ЩЗ.

Отже, у вагітних з важкою формою СГЯ відмічена виражена стимуляція ЩЗ, що зумовлене супрафізіологічними рівнями Е2. Поширеність транзиторного гестаційного гіпертиреозу найбільш висока в групі жінок з багатоплідною вагітністю і безпосередньо залежить від рівня ХГЛ, незалежно від розвитку СГЯ.

Провівши динамічну оцінку функції ЩЗ у вагітних з СГЯ, ми визнали доцільним уточнити частоту розвитку транзиторного гестаційного гіпертиреозу (понижений або пригнічений рівень ТТГ і високонормальний або підвищений рівень fT4) у жінок досліджуваних груп.

Встановлено, що серед жінок з ІВ транзиторний гестаційний гіпертиреоз відмічений в 11 (15,7%), що було вдвічі вище порівняно з аналогічним показником в групі жінок зі спонтанною вагітністю – 3 (7,7%), $p<0,05$. Надалі ми провели порівняльну оцінку частоти транзиторного гестаційного гіпертиреозу залежно від кількості плодів, що на думку M.A. Ochoa-Bernal та співавторів (2020) і R. Myneni та співавторів (2021) має важливе значення. Так, багатоплідні ІВ мали місце у 29 (26,6%) жінок, а ІВ одним плодом відмічені в 41 (37,6%) з числа всіх вагітних. Спонтанні вагітності одним плодом були 39 (35,8%) жінок. З 29 жінок з багатоплідною вагітністю в 8 (27,5%) в терміні 8-11 тижнів вагітності відмічений транзиторний гестаційний гіпертиреоз, що поєднувався з раннім токсикозом вагітних (блювання вагітних, загальна слабкість, виражена тахікардія, зниження маси тіла). Серед вагітних одним плодом він спостерігався приблизно в 3,5-3,8 рази рідше і зустрічався з рівною частотою як в групі жінок з індукованою (7,3%), так і в групі пацієнток зі спонтанною вагітністю (7,8%).

Результати порівняльного аналізу показали, що середній рівень Р-ХГЛ в день констатації біохімічної вагітності в групі жінок з індукованою багатоплідною вагітністю був в 2,4 рази вище за аналогічний показник в групі одноплідної індукованої вагітності і в 3 рази вище за аналогічний показник в групі спонтанної одноплідної вагітності, в 6-7 тижнів – в 6,3 і 7,5 рази вище; у 10-12 тижнів – в 2,8 і 3,1 рази вище і в 14-16 тижнів – в 2,9 і 3,3 рази вище і 20-26 тижнів – в 3,8 і 4,8 рази вище відповідно ($p<0,05$). У групі жінок з індукованою одноплідною вагітністю рівень Р-ХГЛ був вищий порівняно з аналогічним показником в групі пацієнток зі спонтанною одноплідною вагітністю, проте ці відмінності не були достовірними ($p>0,05$).

Отже, поширеність транзиторного гестаційного гіпертиреозу в 3,5-3,8 рази вище в групі жінок з багатоплідною вагітністю порівняно з аналогічним показником в групах жінок з одноплідною як індукованою, так і спонтанною вагітністю і безпосередньо залежить від рівня ХГЛ.

Ми проаналізували особливості перебігу І триместру вагітності у 109 жінок, розподілених в наступні групи залежно від вихідного стану ЩЖ, що є предметом чисельних досліджень (Тронько М.Д. та співавт., 2020; Ozturk Unsal I. et al., 2021; Panahandeh F. et al., 2022). За нашими даними, ранній токсикоз вагітних зустрічався достовірно частіше у жінок з ІВ порівняно зі спонтанною вагітністю (15,7 і 7,7%, $p<0,05$), причому в групі жінок з АТ-ТПО – у кожної третьої жінки (30,0%).

Загроза переривання вагітності, що виявляється періодичними больовим синдромом і кров'янистими виділеннями, зустрічалася у кожної другої жінки з ІВ (48,6%), що в 3,2 рази перевищувало аналогічний показник в групі зі спонтанною вагітністю (15,4%, $p<0,05$), при цьому в групі жінок з еутиреозом і носійством антитиреоїдних

антитіл ознаки загрозливого мимовільного викидня мали місце достовірно частіше (75,0%) порівняно з пацієнтками з компенсованим гіпотиреозом й індукованою вагітністю (28,0%), жінками з компенсованим гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (26,3%), а також жінками зі спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (5,0%, p<0,05). Вказані зміни були пов'язані, головним чином, з порушеннями імплантації і плацентації, про що свідчить дуже висока частота низького прикріплення хоріону у жінок з індукованою вагітністю порівняно зі спонтанною (34,3 і 10,2% відповідно, p<0,05). Вища частота відшарування хоріону також відмічена в групі жінок з ІВ, порівняно зі спонтанною (20,0 і 7,7%, p<0,05), вона зустрічалася у кожної третьої вагітної в групі 2 (30,0%) і у вагітних і групи 3 (16,0 і 16,1% відповідно). Гіпоплазія хоріону (невідповідність товщини хоріону терміну вагітності), що є віддзеркаленням неповноцінної інвазії хоріону і плацентації (Patisaul H.B., 2021; Poppe K., 2021), також переважала в групі жінок з ІВ (15,7%) порівняно зі спонтанною (2,6%), p<0,05, причому достовірно частіше в групі 2 (25,0%) порівняно з групами 1 і 3 (12,0 і 5,3% відповідно, p<0,05).

Активація бактеріально-вірусної інфекції, виявлена на підставі серологічної ІФА-діагностики (Катеренчук І.П., 2020), мала місце у 11 жінок (15,7%) з індукованою вагітністю і у 3 пацієнток (7,7%) зі спонтанною вагітністю (p<0,05). Серед жінок з індукованою вагітністю вона переважала в групі 1 порівняно з групою 3 (20,0 і 8,0%, p<0,05) і в групі 2 порівняно з групою 3 вагітних (20,0 і 5,3% відповідно, p<0,05).

Порушення системи гемостазу у вигляді гіперкоагуляції і гіперагрегації в судинно-тромбоцитарній ланці істотно переважало у жінок з індукованою вагітністю (47,1%) порівняно зі спонтанною (5,1%), що є наслідком вираженого гормонального навантаження в циклі ЕКЗ, а також наслідком гемоконцентрації у жінок із СГЯ, частка якого була значною в групі 1 вагітних, тоді як у жінок з індукованою вагітністю були достовірні відмінності лише між групами 1 і 3 (64,0 і 32,0% відповідно, p<0,05). Істотні відмінності між жінками з компенсованим гіпотиреозом в групах 3 і 4 (32,0 і 5,3%, p<0,05), також обумовлені вищезгаданими особливостями індукованої вагітності.

Статистично значимої різниці в частоті зустрічання вовчакового антикоагулянта (ВА) між пацієнтками з індукованою і спонтанною вагітністю не виявлено. Проте аналіз розподілу даного параметра в когорті жінок з ІВ показав його переважання у жінок з патологією ЩЗ порівняно із здоровими жінками (8,9 і 1,4%, p<0,05) і, перш за все, в групі з АІТ без порушення функції ЩЗ (10,0%). При порівнянні групи вагітних без патології ЩЗ (n=45) і з патологією (n=64) ВА достовірно частіше зустрічався у жінок з носійством АТ-ЩЗ і компенсованим гіпотиреозом (9,4%) порівняно зі здоровими пацієнтками (4,4%, p<0,05).

Частота зустрічання антитіл до фосфоліпідів (АФА) і кофакторів у жінок з індукованою і спонтанною вагітністю також достовірно не відрізнялася (15,7 і 10,3%), проте у вагітних в групі з патологією ЩЗ їх було достовірне більше (18,7%), ніж в групі без тиреоїдної патології (6,7%, p<0,05). Аналогічна ситуація спостерігалася з частотою детекції аутоантитіл до ХГЛ, які були виявлені у 9 жінок (12,8%) з ІВ і у 4 пацієнток (10,2%) зі спонтанною; при цьому достовірно частіше в групі з патологією ЩЗ порівняно з групою без патології ЩЗ (15,6 і 6,7% відповідно, p<0,05).

Анемія вагітних І ступеня зустрічалася з однаковою частотою у жінок з індукованою (11,4%) і спонтанною (12,8%) вагітністю, у вагітних без патології ЩЗ (17,8%) і

з патологією ЩЗ (17,2%), а також не мала достовірних відмінностей між групами 2, 3 і 4 вагітних.

Отже, перебіг І триместру індукованої вагітності характеризувався значною частотою ускладнень порівняно з перебігом спонтанної вагітності, що обумовлене, перш за все, наявністю СГЯ і багатоплiддям. Порівняльний аналіз частоти ускладнень між пацієнтками обох груп показав достовірне підвищення раннього токсикозу вагітних (у 2,0 рази), загрози переривання (у 3,2 рази), передлежання і низького прикріплення хоріону (у 3,0 рази), відшарування хоріону (у 1,7 рази), гіпоплазії хоріону (у 6 разів), активації бактеріально-вірусної інфекції (у 2 рази), активації плазмової і судинно-тромбоцитарної ланок гемостазу (у 9,2 рази).

Порівняльний аналіз частоти ускладнень І триместру вагітності у жінок з патологією ЩЗ порівняно зі здоровими жінками показав достовірно вищу частоту раннього токсикозу вагітних в 1,9 рази (12,5 і 6,7%, $p<0,05$), загрози переривання вагітності – в 1,5 рази (42,2 і 28,9%, $p<0,05$), відшарування хоріону – в 1,7 рази (18,7 і 11,1%, $p<0,05$), гіпоплазії хоріону – в 2,1 рази (14,1 і 6,7%, $p<0,05$), а також зустрічання ВА (12,5 і 4,4%), АФА (20,3 і 4,4%) й антитіл до ХГЛ (15,6 і 6,7%) в групі жінок з патологією ЩЗ порівняно зі здоровими жінками.

Виявлені нами особливості вимагали проведення ретельнішого динамічного спостереження і комплексу лікувально-профілактичних заходів під контролем клініко-лабораторних показників (Катеренчук І.П., 2020). Так, найпоширенішим ускладненням ранніх термінів індукованої вагітності є СГЯ, маніфестація якого мала місце, у середньому, на 7-9-ту добу після введення тригера овуляції, а повне купірування симптомів спостерігалося лише на 12-14-му тижні вагітності. Основними принципами терапії СГЯ були інфузійна терапія колоїдно-кристалоїдними розчинами, направлена на відновлення об’єму циркулюючої плазми, усунення гемоконцентрації, гіпопротеїнемії, електролітного дисбалансу, поліпшення властивостей реологій крові, профілактику гострої ниркової недостатності, респіраторного дистрес-синдрому дорослих, тромбоемболічних ускладнень (Poppe K. et al., 2021; Rahnama R. et al., 2021).

Корекція гемостазіологічних порушень проводилася за допомогою препаратів низькомолекулярних гепаринів під контролем D-димера (Катеренчук І.П., 2020). При загрозі переривання вагітності, обумовленій низьким прикріпленням або передлежанням хоріону і частковим його відшаруванням, окрім спазмолітичної і традиційної гемостатичної терапії застосовувалися селективні інгібітори фібринолізу: транексамова кислота. Терапія проводилася до припинення кров’янистих виділень та організації гематоми (Ramírez-Hernández D.A. et al., 2020; Rao M et al. 2020).

При активації бактеріально-вірусної інфекції проводилися внутрішньовенні краплинні інфузії препаратів імуноглобулінів – людського імуноглобуліну тричі через день в дозі 25-50 мл. При необхідності проводилася антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості мікроорганізмів на підставі бактеріологічного дослідження вмісту піхви і цервікального каналу (амоксицикліна клавуланат, джозаміцин, спіраміцин з подальшим відновленням мікрофлори піхви за допомогою препаратів еубіотиків.

Важливе місце в комплексній терапії ускладнень індукованої вагітності займали профілактика і корекція плацентарної дисфункції внаслідок порушень гемостазу, активації персистентної вірусно-бактеріальної інфекції і аутоімунних процесів, гормо-

нального дисбалансу, зумовленого СГЯ і гормональною терапією – актовегін, траксевазин та гепатопротектори. Всі вагітні після ЕКЗ отримували гормональну підтримку за допомогою препарату мікродозованого прогестерону 300-600 мг/добу вагінально або аналога прогестерону – ретропрогестерону дідрогестерону 20-30 мг/добу перорально в І триместрі вагітності. Питання про доцільність вживання естрогенних препаратів вирішували, виходячи з індивідуальних показників і особливостей лікування, що проводиться, за наявності інформованої згоди жінки.

При багатоплідній вагітності трійнею, у середньому, в 9-10 тижнів проводилася операція редукції ембріона ендоскопічним доступом, який визнаний оптимальним унаслідок зниження ризику інфекційних ускладнень. У післяопераційному періоді проводився лабораторний і ультразвуковий моніторинг, спазмолітична і гемостатична терапія, а також терапія, направлена на профілактику розвитку плацентарної дисфункції і активації вірусно-бактеріальної інфекції.

У жінок без патології ЩЗ з індукованою вагітністю і важкою формою СГЯ динамічне дослідження функції ЩЗ проводили до повного купірування симптомів СГЯ. При рівні ТТГ більше 2,5 мОд/л обговорювали з ендокринологом доцільність призначення L-T4 під динамічним контролем ТТГ і fT4. Жінкам з виявленим і підтвердженим (після диференціальної діагностики з ХГ) транзиторним гестаційним гіпертиреозом у поєднанні з ознаками вираженого раннього токсикозу вагітних (виражені нудота, блювання, тахікардія, загальна слабкість) проводили терапію загальноприйнятими методами без використання тиреостатичних препаратів під контролем динамічної оцінки рівнів ТТГ і fT4. Жінкам з компенсованим гіпотиреозом, в яких настала спонтанна вагітність, дозу L-T4 підвищували відразу після підтвердження вагітності з розрахунку 2,3 мкг/кг, далі кожні 6-8 тижнів проводили оцінку рівнів ТТГ і fT4. Враховуючи отримані нами дані про необхідність раннього збільшення дози L-T4 у жінок в ранні терміни ІВ, дозу препарату таким пацієнткам підвищували відразу після констатації факту вагітності (не пізніше 4-5 тижнів) приблизно на 50 мкг/добу (з розрахунку 2,3 мкг/кг маси тіла). Дослідження рівнів ТТГ і fT4 проводили кожні 6-8 тижнів протягом всієї вагітності.

Після пологів як при індукованій, так і при спонтанній вагітності дозу L-T4 знижували до прийнятої зовні вагітності (як правило, з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла). Проведення вище перерахованих заходів сприяло підвищенню не лише частоти настання вагітності після ЕКЗ, але й її доношуванню. Проте, не дивлячись на комплекс лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, з 109 спостережень вагітність спонтанно урвалася в 3 (2,7%) випадках. Причому всі 3 випадки втрати вагітності відмічено у жінок з індукованою вагітністю (4,3%), (у т. ч. в групі 1 одна втрата і в групі 2 – 2 втрати, відповідно 4,0 і 10,0%), ще 3 ранніх втрати вагітності у жінок з АІТ мали місце у іногородніх пацієнток, що спостерігалися за місцем проживання. Отже, у жінок з АІТ частота ранніх репродуктивних втрат склала 19,2%. У результаті проведених лікувально-профілактичних заходів з 70 жінок з ІВ удалося пролонгувати вагітність до 33-35 тижнів – у 6 пацієнток (8,6%), до 36-37 тижнів – у 16 (22,9%) жінок, до 38-39 тижнів – у 45 (64,3%) жінок з ІВ. Із 39 жінок зі спонтанною вагітністю в 11 мали місце передчасні пологи на 36-37 тижні (28,2%), в 28 (71,8%) вагітність успішно завершилася в 38-40 тижнів. Із числа жінок з патологією ЩЗ передчасні

пологи на 33-35 тижні мали місце в 2 (3,1%), без патології ЩЗ – в 4 (8,9%, p<0,05), причому достовірно вище в групі 1 (16,0%) порівняно з 2 (5,0%) і 3 (4,0%) групами. Передчасні пологи на 36-37 тижні мали місце в 19 (29,7%) пацієнток з патологією ЩЗ і у 8 (17,8%, p>0,05) – без патології ЩЗ, причому у жінок з антитілами достовірно вище (40,0%, p<0,05), ніж у жінок з гіпотиреозом та індукованою вагітністю (20,0%) і пацієнток з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (25,0%). Своєчасні пологи в 38-39 тижнів однаково часто зустрічалися як у жінок з тиреоїдними порушеннями, так і без патології ЩЗ (64,1 і 71,1% відповідно).

На особливу увагу заслуговує висока частота операції кесарева розтину при індукованій вагітності – у 56 (83,6%) жінок, тоді як на розродження через природні пологові шляхи припало 11 (16,4%) випадків (p<0,05). Серед 39 жінок зі спонтанною вагітністю кесарів розтин виконано у 9 (23,1%) жінок, тоді як пологи через природні пологові шляхи були у більшості вагітних – 30 (76,9%).

Ми провели аналіз числа народжених дітей у вагітних в досліджуваних групах. Так, народилися 134 новонароджених (в т.ч. 56 двійнят). Частка новонароджених з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів була вище в групі жінок зі спонтанною вагітністю, ніж в групі пацієнток із ІВ (74,3 і 50,7%, p=0,01), 7-8 балів – істотно не відрізнялася в обох групах (25,6 і 29,8%). Число дітей з низькими показниками за шкалою Апгар 6-7 і 5-6 балів було відмічене лише в групі жінок з ІВ (15,0 і 12,5%, p>0,05), не було виявлено достовірних відмінностей в оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар залежно від стану ЩЗ. Стан новонароджених прямо корелював з гестаційним терміном. До теперішнього часу психомоторний розвиток всіх дітей відповідає віку.

Отже, стимуляція суперовуляції в програмах ЕКЗ призводить до гіперстимуляції ЩЗ, про що свідчить підвищення рівня ТТГ в ранні терміни індукованою вагітності порівняно з початковим в 1,5-2,0 рази у всіх групах пацієнток. Ці зміни у жінок без патології ЩЗ носять транзиторний характер; при компенсованому гіпотиреозі вони свідчать про необхідність більш раннього, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-T4, а при носійстві АТ-ТПО призводять до відносної гіпотироксинемії внаслідок зниження адаптаційних можливостей ЩЗ, ураженої аутоімунним процесом. Транзиторний гестаційний гіпертиреоз, що поєднується з раннім токсикозом вагітних, відмічений при багатоплідній індукованій вагітності у 3,5-3,8 рази частіше, ніж при одноплідній як індукованій, так і спонтанній вагітності, і безпосередньо залежить від рівня ХГЛ. У третини вагітних без патології ЩЗ при важкій формі СГЯ розвивався субклінічний гіпотиреоз, зумовлений супрафізіологічними концентраціями Е2. У жінок з носійством АТ-ТПО відмічено достовірне підвищення частоти раннього токсикозу вагітних, загрози переривання вагітності, відшарування і гіпоплазії хоріону, ранніх репродуктивних втрат порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ.

При дотриманні комплексних етапних лікувально-профілактичних заходів, що включають своєчасне виявлення і корекцію як патології ЩЗ, так і ускладнень І триместру індукованої вагітності, стан новонароджених істотно не страждав і залежав від гестаційного терміну. Використання удосконаленого нами алгоритму у жінок із безпліддям в анамнезі на фоні тиреоїдної патології дозволило знизити частоту репродуктивних втрат з 19,1 до 6,7%, передчасних пологів з 20,3 до 6,7%, плацентарної дисфункції з 39,4 до 13,3%, сумарної перинатальної патології з 20,3 до 10,0%.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані і нове вирішення наукової проблеми сучасного акушерства та гінекології щодо зниження частоти порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок з тиреоїдноюпатологією на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

1. Результати сучасної літератури свідчать, частота безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією постійно зростає, а ефективність відновлення репродуктивної функції та профілактики подальших гестаційних ускладнень у цих жінок є недостатньою.

2. У жінок із різними формами тиреоїдної патології у 49,4% має місце первинне безпліддя, у 50,6% – вторинне. Жіноче безпліддя діагностовано у 65,9% пацієнток, чоловіче – у 25,4%, неясного генезу – у 8,7% випадків. У структурі причин жіночого безпліддя переважали трубно-перитонеальний фактор (37,0%), зовнішній генітальний ендометріоз (36,4%) та ендокринний фактор (23,2%). У 23,8% жінок відмічено поєднання різних факторів безпліддя.

3. Частота тиреоїдної патології у жінок з безпліддям становила 47,9%. Порівняльна оцінка результатів тиреоїдного скринінгу у жінок з безпліддям і у фертильних жінок показала, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була в 3,8 рази вище порівняно з фертильними жінками (48,0 і 12,5% відповідно). У структурі патології щитоподібної залози переважало носійство антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини), що частіше зустрічалося у безплідних жінок порівняно з фертильними (24,0 і 8,7% відповідно). Рівень гіпотиреозу склав 9,4%, а тиреотоксикозу – лише 0,6%.

4. Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією показав, що провідне місце в структурі причин безпліддя у жінок з аутоімунним тиреоїдитом займав зовнішній генітальний ендометріоз (34,4%), з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя (29,8%), компенсованим гіпотиреозом – зовнішній генітальний ендометріоз (26,6%), еутиреоїдним зобом – трубно-перитонеальний фактор (39,8%).

5. У жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології мали місце порушення оваріального резерву у вигляді достовірного зниження середніх концентрацій антимюллерова гормону і підвищенні середніх рівнів фолікулостимулюючого гормону, а також достовірно підвищений рівень антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну β2-глікопротеїну-1, фосфатидилсерину), антикваріальних антитіл і антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини порівняно з жінками без патології щитоподібної залози і здоровими фертильними жінками.

6. При оцінці функціонального стану ендометрія у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології встановлені запально-подібні зміни з підвищенням експресії маркерів плазматичних клітин CD138, макрофагів CD68 і натуральних кілерів CD56, а також посиленням процесів проліферації клітин в стромі і апоптозу в епітелії. Слід відзначити, що кореляції між рівнем експресії всіх маркерів в ендометрії і титром антитиреоїдних антитіл в сироватці крові виявлено не було, а аутоантитіла розцінювалися як маркери генералізовано аутоімунної дисфункції. Крім того, відмічено значне порушення рецептивності, про що свідчить більш ніж трикратне зниження експресії

LIF в ендометрії, що дозволяє розцінювати наявність антитіл до тиреопероксидази як прогностичний маркер порушень імплантації.

7. Результати якісного аналізу фолікулярної рідини у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології свідчать, що вміст sFas і sFas-L прямо корелював між собою (rl=0,65; rlA=0,7; rlB=0,56), що відображає особливості регуляції апоптозу при аутоімунних ушкодженнях, тобто одночасне зняття блокади апоптозу клітин шляхом зниження sFas і посилення апоптозу через активацію sFas-L. Рівень sFas прямо корелював з числом і відсотком якісних ембріонів (r=0,5 і r=0,7 відповідно), отриманих в програмі екстракорпорального запліднення, тобто посилення апоптозу за рахунок зняття блокади sFas (зниження рівня sFas) призводило до підвищення числа ембріонів поганої якості і погіршення ембріологічних показників. Рівень sFas-L корелював з відсотком якісних ооцитів і числом ембріонів (r=-0,5, r=-0,7), тобто посилення апоптозу за рахунок активації sFas-L (підвищення рівня sFas-L) призводило до різкого погіршення ембріологічних показників. Рівень антитіл до тиреперокcидази, sFas і sFas-L у фолікулярній рідині можуть слугувати предикторами несприятливих результатів за рахунок впливу на число і якість отримуваних ооцитів і ембріонів.

8. Стимуляція суперовуляції в програмах екстракорпорального запліднення у жінок з тиреоїдною патологією призводить до гіперстимуляції щитоподібної залози, про що свідчить підвищення рівня тиреотропного гормону в ранні терміни індукованої вагітності порівняно з початковим в 1,5-2,0 рази, але ці зміни у жінок без патології щитоподібної залози носять транзиторний характер. При компенсованому гіпотиреозі вони свідчать про необхідність більш раннього, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-тироксину, а при носійстві антитіл до тиреопероксидази призводять до відносної гіпотироксинемії внаслідок зниження адаптаційних можливостей щитоподібної залози, ураженою аутоімунним процесом. Транзиторний гестаційний гіпертиреоз, що поєднується з раннім токсикозом вагітних, відмічено при багатоплідній індукованій вагітності у 3,5-3,8 рази частіше, ніж при одноплідній як індукованій, так і спонтанній, і безпосередньо залежить від рівня хоріонічного гонадотропіну людини. У третини вагітних (33,3%) без патології щитоподібної залози при важкій формі синдрому гіперстимуляції яєчників розвиваася субклінічний гіпотиреоз, зумовлений супрафізіологічними концентраціями естрадіолу. У жінок з носійством антитіл до тиреопероксидази відмічено достовірне підвищення частоти раннього токсикозу вагітних, загрози переривання вагітності, відшарування і гіпоплазії хоріону, ранніх репродуктивних втрат порівняно з пацієнтками без патології щитоподібної залози.

9. Порівняльний аналіз частоти ускладнень I триместру вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози порівняно зі здоровими жінками показав достовірно вищу частоту: раннього токсикозу вагітних в 1,9 рази (12,5 і 6,7%), загрози переривання вагітності в 1,5 рази (42,2 і 28,9%), відшарування хоріону в 1,7 рази (18,7 і 11,1%), гіпоплазії хоріону в 2,1 рази (14,1 і 6,7%), а також зустрічання антифосфоліпідних антитіл (20,3 і 4,4%) і антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини (15,6 і 6,7%).

10. Використання удосконаленого нами алгоритму у жінок із безпліддям в анамнезі на фоні тиреоїдної патології дозволило знизити частоту репродуктивних втрат з 19,1 до 6,7%, передчасних пологів – з 20,3 до 6,7%; плацентарної дисфункції – з 39,4 до 13,3% та сумарної перинатальної патології – з 20,3 до 10,0% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім жінкам, страждаючим на безпліддя і, перш за все пацієнткам, плануючим відновлення репродуктивної функції за допомогою методів ДРТ, необхідно проводити оцінку функції щитоподібної залози (тиреотропний гормон, вільні фракції тироксину) і антитіл до тиреопероксидази на початковому етапі обстеження з приводу безпліддя, при виявленні патології спільно з ендокринологом – своєчасну корекцію порушень на етапі підготовки до програм ДРТ. Особливу увагу приділяти обов'язковій оцінці рівня антитіл до тиреопероксидази у жінок з безпліддям, що дозволить визначити групу жінок з ризиком низької ефективності лікування безпліддя, прогнозувати розвиток гіпотироксинемії або гіпотиреозу в ранні терміни вагітності, а також визначити групу жінок з ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту.

2. Всім жінкам на етапі планування методів ДРТ необхідно призначати індивідуальну йодну профілактику у вигляді точно дозованих препаратів калію йодиду (250 мкг на добу) або вітамінно-мінеральних комплексів для вагітних, що містять йод, у поєднанні з препаратами калію йодиду.

3. Жінкам з ізольованим носійством антитіл до тиреопероксидази без порушення функції щитоподібної залози необхідно рекомендувати проведення програми ЕКЗ при рівні тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л і моніторинг його рівня та рівня вільних фракцій тироксину кожні 6-8 тижнів протягом всього гестаційного періоду.

4. У жінок з виявленим маніфестним гіпотиреозом рекомендовано використання замісної терапії препаратами L-T4 з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Проведення програм ДРТ слід проводити лише за умови досягнення стійкої компенсації гіпотиреозу (рівень тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л).

5. У жінок з виявленим тиреотоксикозом вибір оптимального методу лікування (тиреостатична терапія, хірургічне лікування, терапія радіоактивним йодом) здійснювати спільно з ендокринологом, з урахуванням віку і стану оваріального резерву.

6. Тактика ведення індукованої вагітності у жінок з тиреоїдною патологією залежить від функціонального стану щитоподібної залози, причин жіночого безпліддя, ендокринного та імунного статусу, змін рівня тиреоїдних гормонів та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, що потребує розробки та використання індивідуалізованого плану ведення гестації та методу розродження.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Берая ДЮ. Вплив аутоімунної патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінок. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2012;21(5):146-51.

2. Вдовиченко ЮП, Берая ДЮ. Особливості безпліддя і стан оваріального резерву у жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози. Здоров'я жінки. 2013;1:185-90. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, формулювання висновків, підготовку статті до друку)*

3. Берая ДЮ. Актуальні аспекти безпліддя у жінок з тиреоїдною дисфункцією. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. Київ-Луганськ, 2013;26:59-66.

4. Берая ДЮ. Особливості стану імунної системи, патоморфологічного та імуногістохімічного стану ендометрія у жінок з безпліддям та аутоімунною патологією щитоподібної залози. Здоров'я жінки. 2013;5:143-6.

5. Берая ДЮ. Вплив аутоімунної патології щитоподібної залози на стан овріального резерву у жінок з безпліддям. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2013;22(5, ч. 1):344-9.

6. Берая ДЮ. Особливості лікування безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2013;22(5, ч. 2):373-7.

7. Берая ДЮ. Тактика відновлення репродуктивної функції у жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози. Здоров'я жінки. 2013;8:156-8.

8. Берая ДЮ. Репродуктивна функція жінок і лікування аутоімунної патології щитоподібної залози. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. Київ-Луганськ, 2014;27:118-26.

10. Берая ДЮ. Роль патології ендометрія в генезі безпліддя у жінок з тиреоїдною дисфункцією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014;23(6, ч. 1):271-6.

11. Берая ДЮ. Оптимізація тактики ведення жінок з безпліддям на фоні йоддефіцитних захворювань. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2014;23(6, ч. 2):253-8.

12. Берая ДЮ. Особливості репродуктивної системи у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом на фоні гіпотиреозу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015;24(6, ч. 1):105-11.

13. Берая ДЮ. Частота і структура тиреоїдних порушень у жінок із безпліддям. Здоров'я жінки. 2015;7:172-4.

14. Берая ДЮ. Тактика допоміжних репродуктивних технологій у жінок із тиреоїдною патологією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2015;24(6, ч. 3):246-52.

15. Берая ДЮ. Тиреоїдні порушення як фактор ризику розвитку безпліддя у жінок. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2016;27(6, ч. 1): 182-7.

16. Берая Д.Ю. Патологія репродуктивної системи у пацієнток з гіпотиреозом і зовнішнім генітальним ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2016;27(6, ч. 2):93-9.

17. Берая ДЮ. Профілактика невиношування у вагітних з тироїдною дисфункцією. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2017;28(1):10-5.

18. Берая ДЮ. Оптимізація лікування порушень репродуктивної функції у жінок з йоддефіцитними захворюваннями. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2017;28(2):69-74.

19. Берая ДЮ. Особливості перебігу індукованої вагітності у жінок з безплідністю та аутоімунною патологією щитоподібної залози. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2017;28(3):10-4.

20. Берая ДЮ. Тактика ведення вагітності у жінок з тиреотоксикозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2018;31(1):10-6.

21. Берая ДЮ. Функціональний стан тиреоїдної та репродуктивної систем при безплідді у жінок з ендометріозом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2018;31(2):142-53.

22. Берая ДЮ. Вплив методу лікування аутоімунної патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінок. Здоров'я жінки. 2019;4:76-9.

23. Берая ДЮ. Особливості гіпофізарно-яєчникової системи у жінок репродуктивного віку з дифузними формами ендемічного зобу. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2019;35:48-54.

24. Берая ДЮ. Особливості прегравідарної підготовки у пацієнток з аутоімунним тиреоїдитом. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2019;36:59-64.

25. Берая ДЮ. Особливості безпліддя у жінок із різними тиреоїдними порушеннями. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. Київ: НУОЗ України імені П.Л. Шупика. 2021;4:61-5.

26. Берая ДЮ. Клінічні аспекти безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;7:31-9.

27. Берая ДЮ. Особливості гінекологічної патології у жінок із безпліддям та захворюваннями щитоподібної залози. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:68-72.

28. Salmanov A, Artyomenko V, Beraia D. Cervicitis as a cause of preterm birth in women. Wiad Lek. 2022;75(11 p2):2715-21.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

29. Берая ДЮ. Індукована вагітність у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної дисфункції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. симпозіуму з міжнар. участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода і новонародженого»; 2013 трав. 16-17, Вінниця. 2013;22(5, ч. 1):414.

30. Берая ДЮ. Взаємозв'язок патології ендометрія і порушень репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною дисфункцією. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 берез. 20, Львів. 2014;23(6, ч. 1):323-4.

31. Берая ДЮ. Вплив йоддефіцитних захворювань на тактику лікування безпліддя. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 лист. 12, Київ. 2014;23(6, ч. 2):307.

32. Берая ДЮ. Безпліддя у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом на фоні гіпотиреозу. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 трав. 14, Київ. 2015;24(6, ч. 1):234-5.

33. Берая ДЮ. Вплив супутньої тиреоїдної патології на тактику допоміжних репродуктивних технологій. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2015 жовт. 21, Київ. 2015;24(6, ч. 3):279.

34. Берая ДЮ. Роль порушень тиреоїдного статусу в розвитку жіночого безпліддя. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2016 квіт. 20, Київ. 2016;27(1):214-5.

35. Берая ДЮ. Вплив поєднаної патології (гіпотиреоз та ендометріоз) на порушення репродуктивної функції. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2016 жовт. 20, Київ. 2016;27(2):252.

36. Берая ДЮ. Шляхи зниження невиношування у вагітних з тиреоїдною дисфункцією. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 трав. 25, Київ. 2017;28(1):222-3.

37. Берая ДЮ. Особливості відновлення репродуктивної функції у жінок з йоддефіцитними захворюваннями. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 вер. 14, Київ. 2017;28(2):152-3.

38. Берая ДЮ. Індукована вагітність у жінок з безпліддям і аутоімунною патологією щитоподібної залози: тактика ведення та профілактика ускладнень. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару з міжнар. участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 лист. 21, Київ. 2017;28(3):191.

39. Берая ДЮ. Шляхи зниження ускладнень вагітності у жінок з тиреотоксикозом. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»; 2018 берез. 20, Київ-Тернопіль-Хмельницький. 2018;31(1):201.

40. Берая ДЮ. Безпліддя у жінок з поєднаною патологією щитоподібної залози та ендометріоза. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»; 2018 черв. 7, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг. 2018;31(2):172.

41. Берая ДЮ. Вплив дифузної форми ендемічного зобу на ендокринологічний статус жінок репродуктивного віку. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»; 2019 трав. 21, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів. 2019;35:159.

42. Берая ДЮ. Сучасна тактика підготовки до вагітності жінок із аутоімунним тиреоїдитом. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: тези матеріалів наук.-практ. семінару в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги»; 2019 верес. 12, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон. 2019;36:109.

АНОТАЦІЯ

Берая Д.Ю. Безпліддя у жінок з тиреоїдною патологією: діагностика і тактика лікування. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоту порушень репродуктивної функції та гестаційних ускладнень у жінок з тиреоїдною патологією на основі вивчення нових аспектів патогенезу жіночого безпліддя, а також удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок з різними формами тиреоїдної патології у 49,4% має місце первинне безпліддя, у 50,6% – вторинне. Жіноче безпліддя діагностовано у 65,9% пацієнток, чоловічий фактор безпліддя – у 25,4%; неясного генезу – у 8,7% випадків. У структурі причин жіночого безпліддя переважали трубно-перитонеальний фактор (37%); зовнішній генітальний ендометріоз – 36,4% та ендокринний фактор – в 23,2%. У 23,8% жінок відмічено поєднання різних факторів безпліддя. Частота тиреоїдної патології у жінок з безпліддям становила 47,9%. Порівняльна оцінка результатів тиреоїдного скринінгу у жінок з безпліддям і у фертильних жінок показала, що поширеність тиреоїдної патології у жінок з безпліддям була в 3,8 рази вище порівняно з фертильними жінками (48,0 і 12,5%). У структурі патології щитоподібної залози переважали носійство антитіл до тиреопероксидази поєднано з ехоознаками аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини), що частіше зустрічалися у безплідних жінок порівняно з фертильними (24,0 і 8,7%). Рівень гіпотиреозу склав 9,4%, а тиреотоксикозу – лише 0,6%. Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією показав, що провідне місце в структурі причин безпліддя у жінок з аутоімунним тиреоїдитом займав зовнішній генітальний ендометріоз (34,4%), з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя (29,8%), з компенсованим гіпотиреозом – зовнішній генітальний ендометріоз (26,6%), з еутиреоїдним зобом – трубно-перитонеальний фактор (39,8%). У жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології мало місце порушення оваріального резерву у вигляді достовірного зниження середніх концентрацій антимюллерова гормону і підвищенні середніх рівнів фолікулостимулюючого гормону, а також достовірно підвищений рівень антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну, β2-глікопротеїну-1, фосфатидилсерину), антикваріальних антитіл і антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини, порівняно з жінками без патології щитоподібної залози і здоровими фертильними жінками. При оцінці функціонального стану ендометрія у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології встановлені запально-подібні зміни з підвищенням експресії маркерів плазматичних клітин CD138, макрофагів CD68 і натуральних кілерів CD56, а також посиленням процесів проліферації клітин в стромі й апоптозу в епітелії. Порівняльний аналіз частоти ускладнень I триместру вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози порівняно зі здоровими жінками показав достовірно вищу частоту: раннього токсикозу вагітних в 1,9 рази (12,5 і 6,7%), загрози переривання вагітності в 1,5 рази (42,2 і 28,9%), відшарування

хоріону в 1,7 рази (18,7 і 11,1%), гіпоплазії хоріону в 2,1 рази (14,1 і 6,7%), також зустрічалися антифосфоліпідні антитіла (20,3 і 4,4%) та антитіла до хоріонічного гонадотропіну людини (15,6 і 6,7%). Використання удосконаленого нами алгоритму у жінок із безпліддям в анамнезі на фоні тиреоїдної патології дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат з 19,1 до 6,7%, передчасних пологів – з 20,3 до 6,7%; плацентарної дисфункції – з 39,4 до 13,3%, сумарної перинатальної патології –з 20,3 до 10,0%.

Ключові слова: безпліддя, тиреоїдна патологія, діагностика, лікування.

ANNOTATION

Beraya D.Yu. Infertility for women with thyroid patology: diagnostics and tactic of treatment. Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for degree of doctor of medical sciences the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2023.

Dissertation work is devoted to the decline frequency of violations of genesial function and gestational complications for women with thyroid pathology on the basis of study of new aspects of pathogeny of female infertility, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

The results of the conducted researches testify that for women with the different forms of thyroid pathology primary infertility takes place in 49.4%, in 50.6% – second. Female infertility is diagnosed in 65.9% patients, masculine – in 25.4%, not clear genesis – in 8.7% cases. In the structure of reasons of female infertility prevail pipe peritoneal factor (37.0%); external genital endometriosis – 36.4% and endocrine factor – in 23.2%. Combination of different factors of infertility is marked in 23.8% women. Frequency of thyroid pathology for women with infertility is 47.9%. Comparative estimation of results of thyroid screening for women with infertility and for fertility women rotined that prevalence of thyroid pathology women with infertility had had at 3.8 time higher by comparison to fertility women (48.0 and 12.5%). In the structure of pathology of thyroid gland the transmitter of antibodies prevails to thyroperoxidase it is connected with the echo signs of autoimmuny thyroiditis (diffuse heterogeneity and decline of tissue echogenicity), that more frequent meet for sterile women by comparison to fertility (24.0 and 8.7%). A level of hypothyroidism is 9.4%, and to the thyrotoxicosis only 0.6% respectively. The comparative analysis of reasons of violation of genesial function rotined for women with thyroid pathology rotined that leading place in the structure of reasons of infertility for women from autoimmuny thyroiditis occupied external genital endometriosis (34.4%), with found out a hypothyroidism is an endocrine factor of infertility (29.8%), with the compensated hypothyroidism is external genital endometriosis (26.6%), with a euthyroid goitre – pipe peritoneal factor (39.8%). For women with infertility on a background thyroid pathology violation of ovarian reserve takes place as a reliable decline of middle concentrations of Antimüllerian hormone increase of middle levels of follicle-stimulating hormone, and also for certain enhanceable level of antibodies to the phosphotides and cofactors (cardiolipin, β2-glycoprotein-1, phosphatidylserine), antique antibodies and antibodies to human chorionic gonadotropin by comparison to women without pathology of thyroid gland and healthy fertility women. At the estimation of the functional state of endometrium for women with infertility on a background thyroid pathology set

passionately similar changes with the increase of expression of markers of plasma cells of CD138, macrophages of CD68 and natural killers of CD56, and also strengthening of processes of proliferation of cells in stroma and apoptosis in an epithelium. Comparative analysis of frequency of complications of I to the trimester of pregnancy for women with pathology of thyroid gland by comparison to healthy women rotined higher frequency for certain: early toxicosis of pregnant at 1.9 time (12.5 and 6.7%), threats of terminating pregnancy at 1.5 time (42.2 and 28.9%), removing layer by layer of chorion at 1,7 time (18.7 and 11.1%), hypoplasias of chorion at 2.1 time (14.1 and 6.7%), and also there are antiphospholipid antibodies (20.3 and 4.4%) and antibodies to human chorionic gonadotropin (15.6 and 6.7%). Use of the algorithm improved by us for women with infertility in anamnesis on a background thyroid pathology allows to reduce frequency of genesial losses from 19.1 to 6.7%; premature births from 20.3 to 6.7%; placenta disfunction from 39.4 to 13.3% and total perinatal pathology from 20.3 to 10.0% respectively.

Keywords: infertility, thyroid pathology, diagnostics, treatment.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗЩЗ – аутоімунне захворювання щитоподібної залози
АІТ – аутоімунний тиреоїдит
АМГ – антимюллерів гормон
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази
АТ-рТТГ – антитіла до рецепторів ТТГ
АФ – астральні фолікули
АТ-ЩЗ – аутоантитіла до тканини щитоподібної залози
ВА – вовчаковий антикоагулянт
Гн-РГ – гонадотропін рилізинг гормон
ГСГ – гістеросальпінгографія
ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
ДТЗ – дифузний токсичний зоб
ІВ – індукована вагітність
ІМТ – індекс маси тіла
ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
ІФА – імуноферментний аналіз
ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення
Е2 – естрадіол
17-ОП – 17-гідроксипрогестерон
К – кортизон
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ОР – оваріальний резерв
П – прогестерон
ПЕ – перенесення ембріону
СПКЯ – синдром полікістозу яєчників
СГЯ – гіперстимуляція яєчників

Т – тестостерон
Т3 – трийодтиронін
ТВУЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження
ТТГ – тиреотропний гормон
fT4 – вільні фракції тироксину
ЩЗ – щитоподібна залоза
ФГА – фітогемаглютинін
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ФР – фолікулярна рідина
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
Р-ХГЛ – рекомбінантний ХГЛ
ХГ – хвороба Грейвса
Apaf-1 – маркер апоптозу
CD 56+ – NK, великі гранулярні лейкоцити
CD 68+ – маркер моноцитів / макрофагів
CD 138+ – маркер плазматичних клітин
E2/rFSH – співвідношення естроген/рекомбінантний ФСГ
Ki-67 – маркер клітинної проліферації
LIF – лейкемія інгібуючий фактор
L-T4 – L-тироксин