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

Кваліфікована наукова праця
на правах рукопису

БЕРАЯ ДЖЕНЕТІ ЮРІЇВНА

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

ДИСЕРТАЦІЯ

БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність 14.01.01 «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

Д. Ю. Берая

Київ - 2023

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 в 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: встановити частоту та структуру порушень репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною патологією; визначити рівень та провідні варіанти тиреоїдної патології у жінок з безпліддям; представити результати порівняльного аналізу причин порушень репродуктивної функції показів у жінок з тиреоїдною патологією; з'ясувати стан оваріального резерву та рівень антитілоутворення до фосфоліпідів, кофакторів, антиоваріальних антитіл і антитіл до хоріонічного гонадтропіну людини у жінок без та з патологією щитоподібної залози; оцінити функціональний стан ендометрія та порушення рецептивності у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології; показати результати якісного аналізу фолікулярної рідини у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології; вивчити впливу на функціональний стан щитоподібної залози стимуляції суперовуляції в програмах екстракорпрального запліднення у жінок із тиреоїдною патологією; представити порівняльний аналіз частоти ускладнень I триместру вагітності у жінок з патологією щитоподібної залози; удосконалити та оцінити ефективність діагностичного та 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.

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 гонадтропіну людини у порівняно з жінками без патології щитоподібної залози і здоровими фертильними жінками. Науково обгрунтовано 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 розцінюємо як маркери генералізованої 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. Вперше 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

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 тиреопероксиази, sFas і sFas-L у фолікулярній рідині слід розцінювати як предиктори несприятливих результатів за рахунок впливу на число і 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 та лікувально-профілактичних заходів в жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної патології з метою підвищення ефективності лікування безпліддя та зниження рівня репродуктивних втрат. 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 переважають 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 в порівнянні з фертильними жінками. У структурі патології щитоподібної залози переважає носійство антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з ехо-ознаками

аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини), що в 2,8 рази частіше зустрічаються у безплідних жінок в 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 антитіл до тиреопероксидази у жінок з безпліддям, що дозволяє визначити групу жінок з ризиком низької ефективності лікування безпліддя, прогнозувати розвиток гіпотироксинемії або гіпотиреозу в ранні терміни вагітності після, а також визначити групу жінок з ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту. На етапі планування методів допоміжних репродуктивних технологій необхідно призначати індивідуальну йодну профілактику у вигляді точно дозованих препаратів калію йодиду. Жінкам з ізольованим носійством антитіл до тиреопероксидази без порушення функції щитоподібної залози необхідно рекомендувати проведення програми екстракорпорального запліднення при рівні тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л і моніторинг рівнів тиреотропного гормону і вільного тироксину 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-тироксину з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Проведення програм слід проводити лише за умови досягнення стійкої ком-

пенсації гіпотиреозу (рівень тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л). Жінкам з початково компенсованим гіпотиреозом і рівнем тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л, в яких в програмах можна прогнозувати розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників, контролювати рівні тиреотропного гормону і вільного тироксину 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 у жінок дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя та знизити частоту репродуктивних втрат.

Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров’я та репродуктивних втрат в 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. Нами було обстежено 667 жінок, які були розподілені у наступні блоки досліджень: скринінгова оцінка стану щитоподібної залози 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; оцінка репро-

дуктивної функції у жінок з патологією щитоподібної залози проведена ретроспективно у 125 пацієнток з підтвердженим діагнозом дифузного токсичного зобу та проспективно у 29 жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом, порушеннями менструального циклу та/або репродуктивної функції; імунологічні параметри оцінювали у 103 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, в тому числі у 59 пацієнток носіїв антитіл до тиреопероксидази та/або антитіл до тиреоглобуліну і 44 пацієнток без патології щитоподібної залози; динамічна оцінка функції щитоподібної залози і перебігу вагітності проведена у 55 вагітних (в тому числі 35 жінок з вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій і 20 пацієнток зі спонтанною вагітністю), розділених на п’ять груп залежно від вихідного функціонального стану щитоподібної залози: 13 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій без патології щитоподібної залози (I група), 10 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій носіїв антитіл до тиреопероксидази (II група), 13 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій з компенсованим гіпотиреозом (III група), 10 жінок зі спонтанною вагітністю без патології щитоподібної залози (IV група), 9 жінок зі спонтанною вагітністю і компенсованим гіпотиреозом (V група). Оцінка особливостей функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій на тлі синдрому гіперстимуляції яєчників проведена у 50 вагітних без вихідної патології щитоподібної залози, в тому числі у 30 вагітних з важкою формою синдрому гіперстимуляції яєчників (група 1), 27 вагітних без ознак синдрому гіперстимуляції яєчників (група 2, група порівняння) і 14 жінок зі спонтанною вагітністю (група 3). Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих роботах.

Результати проведених досліджень свідчать, що 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, 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 (23,2%). У 23,8% жінок відмічено поєднання різних факторів безпліддя. Частота тиреоїдної патології у жінок з безпліддям склала 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 переважає носійство антитіл до тиреопероксидази поєднано з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини), що в 2,8 рази частіше зустрічаються у безплідних жінок порівняно з фертильними (24,0 і 8,7%). Рівень гіпотиреозу складає 9,4%, а тиреотоксикозу – лише 0,6% відповідно. Порівняльний аналіз причин порушення репродуктивної функції показав 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 підвищеного рівня 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 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 3-х кратне зниження експресії LIF в ендометрії, що дозволяє розцінювати наявність антитіл до тиреопероксидази як прогностичний маркер порушень імплантації. 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 одночасне 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 тиреопероксидази, sFas і sFas-L у фолікулярній рідині можуть служити предикторами несприятливих результатів за рахунок впливу на число і якість отримуваних ооцитів і ембріонів. Стимуляція суперовуляції в програмах екстракорпорального запліднення у жінок із тиреоїдною патологією призводило 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 носили транзиторний характер. При компенсованому гіпо-

тиреозі вони свідчать про необхідність більш раннього, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-тироксину, а при носійстві антитіл до тиреопероксидази призводять до відносної гіпотироксинемії унаслідок зниження адаптаційних можливостей щитоподібної залози, ураженою 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 хоріонічного гонадотропіну людини. У третини вагітних (33,3%) без патології щитоподібної залози при важкій формі синдрому гіперстимуляції яєчників розвивається субклінічний гіпотиреоз, обумовлений 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. 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 зустрічаються антифосфоліпідні антитіла (20,3 і 4,4%) і антитіла до хоріонічного гонадотропіну людини (15,6 і 6,7%). Всім жінкам, страждаючим на безпліддя і, перш за все пацієнткам, плануючим відновлення репродуктивної функції за допомогою методів допоміжних репродуктивних технологій, ми проводили оцінку функції щитоподібної залози (тиреотропний гормон, вільні фракції тироксину) і антитіла до тиреопероксидази 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 антитіл до тиреопероксидази у жінок з безпліддям, що дозволило нам визначити групу жінок

з ризиком низької ефективності лікування безпліддя, прогнозувати розвиток гіпотироксинемії або гіпотиреозу в ранні терміни вагітності після, а також визначити групу жінок з ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту. Всім жінкам на етапі планування методів допоміжних репродуктивних технологій необхідно призначати 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) поєднано з препаратами калію йодиду. Індивідуальна йодна профілактика проводилася впродовж всієї вагітності і періоду грудного вигодовування. Носійство антитіл до тиреопероксидази 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. Жінкам з ізольованим носійством антитіл до тиреопероксидази без порушення функції щитоподібної залози необхідно рекомендувати проведення програми екстракорпорального запліднення при рівні менше 2,5 мОд/л і моніторинг рівнів тиреотропного гормону і вільних фракцій тироксину кожні 6-8 тижнів протягом всього гестаційного періоду. У жінок з виявленим маніфестним гіпотиреозом рекомендуємо використання замісної терапії препаратами L-T4 (L-тироксин, еутирокс) з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Проведення програм допоміжних репродуктивних технологій слід проводити лише за умови досягнення стійкої компенсації гіпотиреозу (рівень тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л). Жінкам з початково компенсованим гіпотиреозом і рівнем тиреотропного гормону менше 2,5 мОд/л, в яких в програмах допоміжних репродуктивних технологій можна прогнозувати розвиток синдром гіперстимуляції яєчників, контролювати рівні тиреотропного гормону і вільній фракції тироксину кожні 6-8 тижнів і, у разі потреби, збільшували дозу L-тироксину (приблизно на 50 мкг/добу). У жінок з вияв-

леним тиреотоксикозом вибір оптимального методу лікування (тиреостатична терапія, хірургічне лікування, терапія радіоактивним йодом) здійснювали спільно з ендокринологом, з врахуванням віку і стану оваріального резерву. Тактика ведення індукованої вагітності у жінок із тиреодною 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. 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.

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. For realization of the put purpose the followings tasks were certain: to set frequency and structure of violations of genesial function for women with thyroid pathology; to define a level and leading variants of thyroid pathology for women with infertility; to present the results of comparative analysis of reasons

of violations of genesial function rotined for women with thyroid pathology; to find out the state of ovarian reserve and level of antibody formation to the phosphotides, cofactors, antiovarian antibodies and antibodies to human chorionic gonadotropin in from women without and with pathology of thyroid gland; to estimate the functional state of endometrium and violation of recerptivity for women with infertility on a background thyroid pathology; to rotin the results of high-quality analysis of follicle liquid for women with infertility on a background thyroid pathology; to learn to influence on the functional state of thyroid gland of stimulation of superovulation in the programs in vitro fertilization for women with thyroid pathology; to present the comparative analysis of frequency of complications of I to the trimester of pregnancy for women with pathology of thyroid gland; to perfect and estimate efficiency of diagnostic and medical-prophylactic algorithm during pregnancy for women with infertility in anamnesis on a background thyroid pathology. Research object: violation of reproductive health and genesial losses. Article of research: clinical motion of infertility, obstetric and perinatal results of delivery for women with violation of genesial function on a background thyroid pathology. Research methods: clinical instrumental, endocrinology, biochemical, functional, morphological and statistical.

The new aspects of pathogeny of infertility are first set for women with thyroid pathology, which consist in the presence of violations of ovarian reserve as a reliable decline of middle concentrations of Antimüllerian hormone increase of middle levels of follicle-stimulating hormone, and also reliable increase of level of antibodies, to the phosphotides and cofactors (cardiolipin (β2-glycoprotein-1, phosphatidylserine), antiovarian antibodies and antibodies to human chorionic gonadotropin in by comparison to women without pathology of thyroid gland and by healthy fertile women. Scientifically grounded presence of violations of the functional state of endometrium for women with infertility on a background thyroid pathology as 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. Thus, correlations between the level of expression of all markers in endometium and title of antithyroid antibodies in the whey of blood are not set, but autoantibodies we consider as markers of generalized of autoimmune disfunction. Considerable violation of receptivity is in addition, rotined, about what the multiple decline of expression of LIF testifies more than 3th in ендометрії, that allows to consider the presence of antibodies to thyreoperoxidase as a prognostical marker of violations of implantation. The scientific estimation of high-quality analysis of follicle liquid is first conducted for women with infertility on a background thyroid pathology. The got results testify that content of sFas and sFas-L has direct correlative dependence between itself (rl=0,65; rlA=0,7; rlB=0,56), that represents the features of adjusting of apoptosis at autoimmune defeats, that a simultaneous removal of blockade of apoptosis of cells by the decline of sFas and simultaneous strengthening of apoptosis is through activating of sFas-L. The level of sFas straight correlates with a number percent of high-quality embryos (r=0,5 and r=0,7 accordingly), got in the program in vitro fertilization, that strengthening of apoptosis due to the removal of blockade of sFas (decline of level of sFas) brings worsening over of embryology indexes to the increase of number of embryos of bad quality. The level of sFas-L correlates with the percent of high-quality oocytes number of embryos (r=-0,5, r=-0,7), that strengthening of apoptosis due to activating of sFas-L (increase of level of sFas-L) resulted in the sharp worsening of embryology indexes. Level of antibodies to thyroperoxidase, sFas and sFas-L in a follicle liquid it follows to consider as predictors of unfavorable results due to influence on a number and quality of the got oocytes and embryos. The got results allowed to extend and complement the theoretical pictures of pathogeny of female infertility for women with тироїдною pathology. On the basis of findings scientifically grounded necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with infertility on a background thyroid pathology with the purpose of increase of efficiency of treatment of

infertility and decline of level of genesial losses. For a practical health protection important are results complex clinical-and-laboratory researches which rotined negative influence of thyroid pathology on the state of genesial function of women. It is rotined that for women with the different forms of thyroid pathology primary and second infertility is had place in even correlation, a female factor considerably prevails above masculine and a not clear genesis. In the structure of reasons of female infertility prevail pipe peritoneal, external genital endometriosis and endocrine factors, and also combination of different factors of infertility. Considerable frequency of thyroid pathology is found out for women with infertility, and the comparative estimation of results of thyroid screening testifies that prevalence of thyroid pathology women with infertility had at 3,8 time higher in by comparison to fertility women. In the structure of pathology of thyroid gland the transmitter of antibodies prevails to thyroperoxidase in combination with the echo sings autoimmune thyroiditis (diffuse heterogeneity and decline of tissue echogenicity), that at 2,8 time more frequent meet for sterile women in by comparison to fertility. The comparative analysis of reasons of violation of genesial function for women with autoimmune thyroiditis rotined that a leading place in the structure of reasons of infertility occupied external genital endometriosis, with found out a hypothyroidism is an endocrine factor of infertility, with the compensated hypothyroidism is external genital endometriosis, with a euthyrod goitre – pipe peritoneal factor. The got results allowed to develop the nosotropic grounded going near tactic of conduct of women with infertility on a background thyroid pathology. Tactic is offered by us consists in the estimation of function thyroid glands on the initial stage of inspection concerning infertility. At the exposure of pathology jointly with endocrinology the timely correction of violations was conducted on the stage of preparation to the programs of auxiliary genesial technologies. The special attention was spared to the obligatory estimation of level of antibodies to thyroperoxidase for women with infertility, that allows to define the group of women with the risk of low efficiency of treatment of infertility, to

forecast development of hypothyroxinemia or to the hypothyroidism in the early terms of pregnancy after, and also to define the group of women with the risk of development of post-natal thyroiditis. On the stage of planning of methods of auxiliary genesial technologies it is necessary to appoint an individual iodic prophylaxis as the exact dosed preparations to potassium of iodide. To the women with the isolated transmitter of antibodies to thyroperoxidase without the para-function of thyroid gland it is necessary to recommend the leadthrough of the program in vitro fertilization at the level of thyrotropic hormone of less than 2,5 mIU/l and monitoring of levels of thyrotropic hormone and free thyroxine each 6-8 weeks during all gestational period. On the stage of auxiliary genesial technologies for women with found out a overt hypothyroidism recommend the use of replacement therapy preparations of L-thyroxine from the calculation of 1,6 mcg/kg mass of body. The leadthrough of the programs it follows to conduct only on condition of achievement of proof indemnification of thyroprivia (level of thyrotropic hormone of less than 2,5mIU/l). To the women with the initially compensated hypothyroidism and level of thyrotropic hormone of less than 2,5 mIU/l, in which in the programs it is possible to forecast development syndrome of overstimulation of ovaries, to control the levels of thyrotropic hormone and free thyroxine each 6-8 weeks and, in the case of necessity, increased the dose of L-thyroxine. For women with found out a thyrotoxicosis the choice of optimum method of treatment (thyreostatic therapy, surgical treatment, therapy by a radio-active iodine) was carried out jointly with endocrinology, taking into account age and state of ovarian reserve. Tactic of conduct of the induced pregnancy for women with thyroid pathology depends on the functional state of thyroid gland, reasons of female infertility, endocrine and immune status, changes of level of thyroid hormones and functional state of fetoplacental complex which needs development and use of individualized plan of conduct of gestation and method of delivery. Improved algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women after the different methods of the first medical abortion allows to promote

efficiency of treatment of infertility and reduce frequency of genesial losses.

Findings are an independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent information on issue of reproductive health and genesial losses for women with infertility on a background thyroid pathology. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of motion of infertility, pregnancy, births and state of new-born, are developed. By us 667 women which were up-diffused in the followings blocks of researches were inspected: the screening estimation of the state of thyroid gland was conducted in 248 women with infertility (basic group) and in 40 fertility of women which appealed to the clinic for the selection of method of contraception (control group). The selection of patients was carried out by the opened cohort method on the measure of appeal of patients with infertility in the separation of maintainance and proceeding in a genesial function. A questionnaire is conducted for 103 women with infertility; the estimation of genesial function for women with pathology of thyroid gland is conducted retrospectively in 125 patients with the confirmed diagnosis of diffuse toxic goitre and prospectively in 29 women of genesial age with the confirmed diagnosis, by violations of menstrual cycle and / or genesial function; immunological parameters estimated for 103 women of genesial age from pipe peritoneal by the factor of infertility, in a that number in 59 patients of transmitters of antibodies to thyroperoxidase and / or antibodies to thyroglobulin and 44 patients without pathology of thyroid gland; dynamic estimation of function of thyroid gland conducted motion of pregnancy in 55 pregnant (in a that number 35 women with pregnancy after auxiliary genesial technologies and 20 patients with spontaneous pregnancy), part on 5 groups depending on the weekend of the functional state of thyroid gland: 13 pregnant after auxiliary genesial technologies without pathology of thyroid gland (I group), 10 pregnant after auxiliary genesial technologies of transmitters of antibodies to thyroperoxidase (II group), 13 pregnant after auxiliary genesial technologies with the compensated hypothyroidism (III group), 10 women

with spontaneous pregnancy without pathology of thyroid gland (IV group), 9 women with spontaneous pregnancy and compensated thyroprivia (V group). The estimation of features of functioning of the hypothalamo-pituitary-thyroid system at pregnancy after auxiliary genesial technologies on a background the syndrome of overstimulation of ovaries is conducted in 50 pregnant without initial pathology of thyroid gland, in a that number in 30 pregnant with the heavy form of syndrome of overstimulation of ovaries (1 group), 27 pregnant without the signs of syndrome of overstimulation of ovaries (2 groups, group of comparison) and 14 women with spontaneous pregnancy (3 groups). Personally a candidate for a degree is conduct the statistical analysis of research results, all sections of dissertation are written, conclusions and practical recommendations are formulated, well-to-do their introduction in medical practice and it is represented in the published works.

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), at 2,8 time 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. It should be noted that correlations between the level of expression of all markers in erdometrium and title of antithyroid antibodies in the whey of blood discovered it was not, and autoantibodies were considered as markers of generalized of autoimmune disfunction. Considerable violation of receptivity is in addition, marked, about what the multiple decline of expression of LIF testifies more than 3th in erdometrium, that allows to consider the presence of antibodies to thyroperoxidase as a predictive marker of violations of implantation. The results of high-quality analysis of follicle liquid for women with infertility on a background thyroid pathology testify that content of sFas and sFas-L straight correlated between itself (rl=0,65; rlA=0,7; rlB=0,56), that represents the features of adjusting of apoptosis at autoimmune damages, that a simultaneous removal of blockade of apoptosis of cells by the decline of sFas and simultaneous strengthening of apoptosis is through activating of sFas-L. The level of sFas straight correlated with a number percent of high-quality embryos (r=0,5

and r=0,7 respectively), got in the program in vitro fertilization, that strengthening of apoptosis due to the removal of blockade of sFas (decline of level of sFas) brought worsening over of embryology indexes to the increase of number of embryos of bad quality. The level of sFas-L correlated with the percent of high-quality oocytes number of embryos (r=-0,5, r=-0,7), that strengthening of apoptosis due to activating of sFas-L (increase of level of sFas-L) resulted in the sharp worsening of embryology indexes. Level of antibodies to thyroperoxidase, sFas and sFas-L in a follicle liquid can serve predictor of unfavorable results due to influence on a number and quality of the got oocytes and embryos. Stimulation of superovulation in the programs n virto fertilization for women with thyroid pathology results in the overstimulation of thyroid gland, to what the increase of level of thyrotropic hormone testifies in the early terms of the induced pregnancy by comparison to initial in 1,5-2 times, but these changes for women without pathology of thyroid gland carry transient character. At the compensated hypothyroidism they testify to the necessity before, than at spontaneous pregnancy, increase of dose of L-thyroxine, and at the transmitter of antibodies to thyroperoxidase result in relative hypothyroxinemia as a result of decline of adaptation possibilities of thyroid gland, by a staggered autoimmune process. Transitorial gestational hyperthyroidism which is combined with early toxicosis of pregnant is marked at the induced multifetation at 3,5-3,8 time more frequent than at the both induced and spontaneous monocyesis, and directly depends on the level of human chorionic gonadotropin. In third of pregnant (33,3%) without pathology of thyroid gland a subclinical hypothyroidism, conditioned by the supraphysiological concentrations of estradiol, develops at the heavy form of syndrome of overstimulation of ovaries. For women with the transmitter of antibodies to thyroperoxidase the reliable increase of frequency of early toxicosis of pregnant, threat of terminating pregnancy, removing layer by layer and hypoplasia of chorion, early genesial losses is marked by comparison to patients without pathology of thyroid gland. 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%). To all women, by suffering infertility and, foremost we conducted the estimation of function of thyroid gland (thyrotropic hormone, free factions of thyroxine) and antibody patients, to designings proceeding in a genesial function by the methods of auxiliary genesial technologies, on the initial stage of inspection concerning infertility. At the exposure of pathology jointly with endo-crinology the timely correction of violations was conducted on the stage of preparation to the programs of auxiliary genesial technologies. The special attention was spared to the obligatory estimation of level of antibodies to thyroperoxidase for women with infertility which allowed to us to define the group of women with the risk of low efficiency of treatment of infertility, to forecast development of hypothyroxinemia or to the hypothyroidism in the early terms of pregnancy after, and also to define the group of women with the risk of development of post-natal thyroiditis. All women on the stage of planning of methods of auxiliary genesial technologies must appoint an individual iodic prophylaxis as the exact dosed preparations to potassium of iodide (iodomarin or iodine balance 250 mcg on day) or vitamin mineral complexes for pregnant which contain an iodine (vitrum prenatal forte) it is connected with preparations to potassium of iodide. An individual iodic prophylaxis was conducted during all pregnancy and period of the pectoral rearing. Transmitter of antibodies to thyroperoxidase without a parafunction we did not consider as contra-indication for an individual iodic prophylaxis, as speech went about the use of physiology doses of iodine. We did not use for an individual iodic prophylaxis iodic biological active additions and if woman, directed in our clinic, accepted them, recommended to abolish their reception and use iodic preparations are exactly dosed. To the women with the isolated transmitter of antibodies to

thyroperoxidase without the parafunction of thyroid gland it is necessary to recommend the leadthrough of the program in vitro fertilization at the level of less than 2,5 mIU/l and monitoring of levels of thyrotropic hormone and free fractions of thyroxine each 6-8 weeks during all gestational period. For women with found out a overt hypothyroidism recommend the use of replacement therapy preparations of L-T4 (L-thyroxine, euthyrox) from the calculation of 1,6 mcg/kg mass of body. The leadthrough of the programs of auxiliary genesial technologies it follows to conduct only on condition of achievement of proof indemnification of hypothyroidism (level of thyrotropic hormone of less than 2,5 mIU/l). To the women with the initially compensated hypothyroidism and level of thyrotropic hormone of less than 2,5 mIU/l, in which in the programs of auxiliary genesial technologies it is possible to forecast development syndrome of overstimulation of ovaries, to control level of thyrotropic hormone and free faction of thyroxine each 6-8 weeks and, in the case of necessity, increased the dose of L-thyroxine (approximately on 50 mcg/day). For women with found out a thyrotoxicosis the choice of optimum method of treatment (thyreostatic therapy, surgical treatment, therapy by a radio-active iodine) was carried out jointly with endocrinology, taking into account age and state of ovarian reserve. Tactic of conduct of the induced pregnancy for women with thyroid pathology depends on the functional state of gland, reasons of female infertility, endocrine and immune status, changes of level of thyroid hormones and functional state of fetoplacental complex which needs development and use of the individualized plan of conduct of gestation and method of delivery. 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 ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ 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 оваріального 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»; 2015 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 31
ВСТУП 34
РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ 42
1.1 Репродуктивна недостатність при захворюваннях щитоподібної залози 43
1.2 Аутоімунні захворювання щитоподібної залози в генезі дисовуляторних розладів 48
1.3 Функція щитоподібної залози – зміни при вагітності 53
1.4 Гіпотиреоз та репродуктивна функція 58
1.5 Репродуктивна функція при тиреотоксикозі 63
1.6 Допоміжні репродуктивні технології у жінок із тиреоїдною дисфункцією 72
1.7 Інноваційні підходи у лікуванні безпліддя у жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози 90
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 97
2.1 Матеріали дослідження 97
2.2 Методи дослідження 99
РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ 110
3.1 Клініко-анамнестична характеристика жінок 110
3.2 Функціональній стан щитоподібної залози в жінок з безпліддям 114
3.3 Діагностична цінність клінічної симптоматики гіпотиреозу у жінок з безпліддям 117

3.4 Стан репродуктивної системи жінок з безпліддям з врахуванням патології щитоподібної залози 124
3.5 Клініко-лабораторна характеристика жінок з аутоімунним тиреоїдитом і безпліддям 134
3.6 Стан імунної системи у пацієнток досліджуваних груп 144
3.7 Оцінка стану ендометрія у жінок досліджуваних груп 151
3.8 Результати дослідження фолікулярної рідини у пацієнток з аутоімунним тиреоїдитом 156
3.9 Стан репродуктивної системи у жінок з хворобою Грейвса 164
РОЗДІЛ 4
КОРЕКЦІЯ ВИЯВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ І ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ІНДУКОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІНОЇ ЗАЛОЗИ 193
4.1 Особливості функціонування щитоподібної залози у жінок з індукованою вагітністю 193
4.2 Особливості перебігу та тактика ведення індукованої вагітності з врахуванням стану щитоподібної залози 214
РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 227
ВИСНОВКИ 262
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 266
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 268
ДОДАТКИ 304

ПЕРЕЛІК 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

Ат-Тг – антитіла до тиротропного гормону

АФ – астральні фолікули

АТ-ЩЗ – аутоантитіла до тканини щитоподібної залози

АФС – антифосфоліпідний синдром

АФА – антифосфоліпідні антитіла

ВМІ – внутрішньоматкова інсемінація

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров’я

ВА – вовчаковий антикоагулянт

ВСН – вірус хвороби Ньюкасла

ГЗСГ – глобулінзв’язуючий статеві гормони

Гн-РГ – гонадотропін рилізинг гормон

ГСГ – гістеросальпінгографія

ГС – гістероскопія

ДЕА – дегідроепіандростерон

ДЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфату

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ДТЗ – дифузний токсичний зоб

IFN – інтерферон

ІВ – індукована вагітність

ІКСІ – інтрацитоплазматична ін’єкція сперми

ІЛ – інтерлейкіни

ІМТ – індекс маси тіла

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІРЛ – інтерферонова реакція лейкоцитів

ІФА – імуноферментний аналіз

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

Е2 – естрадіол

17-ОП – 17-гідроксипрогестерон

К – кортизон

КВ – клінічна вагітність

КГСЯ – контрольована гіперстимуляція яєчників

КОО – кількість отриманих ооцитів

КОС – контрольована стимуляція овуляції

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МЦ – менструальний цикл

МСК – мезенхімальні стовбурові клітини

НВ – невиношування вагітності

ОР – оваріальний резерв

П – прогестерон

ПЕ – перенесення ембріону

ПНЯ – передчасна недостатність яєчників

ПП – передчасні пологи

ПРЛ – пролактин

РАЙ – радіо йод терапія

РІм – рівень імплантації

РЗ – рівень запліднення

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

СГЯ – гіперстимуляція яєчників

СГ – сальпінгографія

СЯ – синдром передчасного виснаження яєчників

Т – тестостерон

Т3 – трийодтиронін

ТВУЗД – трансвагінальне ультразвукове дослідження

ТТГ – тиреотропний гормон

fT4 – вільні фракції тироксину

ТГ-r – рецептори до тиреоїдних гормонів

ТЗГ – тироксин-зв’язуючий глобулін

ТТГ-РГ – Тиреотропін-рилізинг гормон иреотропин

ФОР – функціональний оваріальний резерв

ЩЗ – щитоподібна залоза

ФГА – фітогемаглютинін

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ФР – фолікулярна рідина

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

Р-ХГЛ – рекомбінантний ХГЛ

ХГ – хвороба Грейвса

ЧВ – частота настання вагітності

Apaf-1 – маркер апоптозу

CD 56+ – NK, великі гранулярні лейкоцити

CD 68+ – маркер моноцитів / макрофагів

CD 138+ – маркер плазматичних клітин

Ki-67 – маркер клітинної проліферації

LIF- лейкемія інгібуючий фактор

L-T4 – L-тироксин

E2/rFSH – співвідношення естроген/рекомбінантний ФСГ

NK – природні клітини кіллери

PRP – плазма, збагачена тромбоцитами

ВСТУП

Актуальність проблеми. Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20% [60, 62]. Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції і патології щитоподібної залози (ЩЗ) активно обговорюється в науковій літературі [54, 64]. З одного боку, це обумовлено високою поширеністю безпліддя у шлюбі (до 15-17%), яка, не дивлячись на сучасні досягнення в області репродукції людини, не має тенденції до зниження [41, 66]. З іншого боку, захворювання ЩЗ займають перше місце в структурі ендокринної патології у жінок репродуктивного віку [58, 71]. Аутоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ) є основною причиною розвитку гіпотиреозу, зустрічається 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 [41, 75].

На сьогодні 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 [60, 78].

Удосконалення програм ДРТ дозволило збільшити частоту настання вагітності від 30 до 80% при безплідді різного генезу [54, 79]. Перебіг ранніх термінів індукованої вагітності (ІВ) відбувається на тлі високих нефізіологічних концентрацій стероїдних гормонів, що виробляються гіперстимульованими яєчниками і супроводжуються підвищеною частотою ускладнень (синдрому гіперстимуляції яєчників, багатопліддя, ранніх репродуктивних втрат) [85, 87]. 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 та ембріологічні показники в програмі ДРТ, виявлення особливостей функціонального стану ЩЗ на тлі індукованого циклу й індукованої (у т. ч. багатоплідної) вагітності з врахуванням ступеня гіперстимуляції яєчників, а також особливостей перебігу ІВ при різних варіантах тиреоїдної патології.

Відсутність тактики відновлення репродуктивної функції у жінок з безпліддям і патологією ЩЗ і тактики ведення ІВ з врахуванням 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 рр.

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 тироїдної 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 запальноподібних 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 розцінюємо 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 і 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 та 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 з 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. У структурі патології щитоподібної залози переважає носійство антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з ехо-ознаками аутоімунного тиреоїдиту (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини), що в 2,8 рази частіше зустрічалися 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 зовнішний генітальний ендометріоз, з виявленим гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя, з компенсованим гіпотиреозом – зовнішний генітальний ендометріоз, з еутиреоїдним зобом – трубно-перитонеальний фактор.

Отримані результати дозволили розробити патогенетично обґрунтований 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 після, 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 з розрахунку 1,6 мкг/кг маси тіла. Проведення програм слід проводити 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 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 врахуванням віку і стану оваріального резерву.

Тактика ведення індукованої вагітності у жінок із 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 та лікувально-профілактичних заходів в жінок після різних методів першого медичного аборту позволяє підвищити ефективність лікування безпліддя та знизити частоту репродуктивних втрат.

Особистий внесок здобувача. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми репродуктивного здоров'я та репродуктивних втрат в 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. Дослідження включали інструментальні, функціональні, лабораторні 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.

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 фахових 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.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ТИРЕОЇДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ДІАГНОСТИКА І ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Сучасний стан чисельності населення в Україні викликає глибоке занепокоєння, адже порушені всі механізми самовідтворення. Міграція фертильної частини населення у зв'язку із війною, розв'язаною російським агресором, призвела до погіршення не лише кількісних характеристик здоров'я репродуктивної частини населення, а й якісної. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у довоєнний період Україна посідала 211-е місце з 222 у світовому рейтингу за показником природного приросту населення [60], ООН прогнозувала скорочення населення України за 10 років до 36-38 млн осіб, а через 50 років – до 12 мільйонної позначки [39]. Сьогодення погіршує цей прогноз, та наскільки – визначити важко, адже війна триває.

В умовах сьогодення ця ситуація погіршилася на тлі поєднання стресового чинника військового часу з погіршенням економічного, соціально-психологічного стану населення, що не сприяє успішності підвищення показника народжуваності у країні. Наразі відзначається високий рівень тривожності населення, який супроводжується активізацією ендокринних дисбалансів, пов'язаних із дією так званих «гормонів стресу» – пролактину та кортизолу. Все вказане вище сприяє зростанню безпліддя в країні. До демографічних наслідків безпліддя відноситься загальне зниження народжуваності. Для України, як країни, що веде кровопролитну війну з росією, демографічна криза є майже фатальною, адже від кількості молодого населення залежить обороноздатність країни [40]. Саме тому надзвичайного значення набуває здатність фертильної частини населення до дітонароджування. Завдання сучасної медичної науки полягає у створенні оптимальних умов здоров'я організму матері для успішного зачаття, виношування та безпечного народження здорового потомства.

1.1 Репродуктивна недостатність при захворюваннях щитоподібної залози

Репродуктивна недостатність – збірний термін, який відображає різні проблеми в роботі репродуктивної системи жінки. Взаємозв'язок між репродуктивною недостатністю (безпліддям, ранніми втратами вагітності, невиношуванням вагітності) та розладами гормоно-продукуючої функції щитоподібної залози особливо актуальний в сучасних умовах, про що говорить інтерес до проблеми афертильності при захворюваннях щитоподібної залози, до яких прикута увага науковців в усьому світі [16, 157, 167]. Негативними що до прогнозу фертильності вважаються стани, пов'язані із аутоімунними враженнями ЩЗ [7, 10, 16]. Яєчникову недостатність, або знижений оваріальний резерв, вважають основною причиною безпліддя у жінок з аутоімунними ураженнями щитоподібної залози [7, 53, 77, 84, 85, 100, 262]. Саме їх пов'язують із менструальною дисфункцією, безпліддям, невиношуванням вагітності та передчасним виснаженням яєчників у жінок репродуктивного віку [5, 7, 14, 33, 157, 167, 247, 313].

Безпліддя – це проблема, яка характеризується надзвичайною актуальністю для всіх цивілізованих країн світу. Безпліддям вважається стан, який пов'язаний із відсутністю клінічної вагітності після 12 або більше місяців регулярного незахищеного статевого акту [336]. Показники поширеності захворювання різняться серед різних країн, та за оцінками дослідників складають від 8 до 12% пар репродуктивного віку. Частка безпліддя у подружньої пари, пов'язана із чоловічим чинником, складає близько 30% [163], комбіновані причини – 20% [204], у 15% випадків причина залишається невідомою (ідіопатичне або незрозуміле безпліддя) [87]. Левову долю чинників, які спричиняють порушення здатності до зачаття у жінок репродуктивного віку, дослідники надають ендокринним дисбалансам, що сприяють порушенню овуляторних процесів. Серед них одне із чільних місць посідає дисфункція щитоподібної залози [116]. Зміна фізіологічних рівнів гормонів

щитоподібної залози по типу синтопічної коморбітності сприяє порушенню овуляції, та нерідко поєднується з такими захворюваннями як ендометріоз, тазові спайки, непрохідність/аномалії маткових труб і гіперпролактинемія, які в сукупності складають 35% причин безпліддя. Саме еутиреоз вважається надзвичайно важливим для овуляторності менструального циклу, настання та успішного збереження вагітності [140, 161].

Адекватна та коректна робота репродуктивної системи жінки залежить від правильності функціонування тісно взаємопов'язаних з нею структурних та функціональних елементів: гіпоталамуса, гіпофіза, яєчників, органів мішеней та інших ендокринних залоз (ЩЗ, надниркових залоз), що здійснюють реалізацію репродуктивної функції жінки. Це пов'язано із особливостями стероїдогенезу в яєчниках як залози внутрішньої секреціїї, що активується після статевого дозрівання дівчинки. Головуючу роль координатора у збалансованості репродуктивних процесів (фолікуло- та стероїдогенезу, овуляції, запліднення, функції жовтого тіла, імплантації, гестації і пологів) відіграє вищий регуляторний центр – гіпоталамо-гіпофізарна система [128, 135, 138]. Центральні механізми регуляції виступають основою взаємозв'язку репродуктивної, наднирникової та тиреоїдної систем, функцію яких регулюють тропні гормони передньої частки гіпофіза: ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АКТГ та ТТГ, що знаходяться під контролем гіпоталамуса та частково кори головного мозку [127, 128]. Вісь гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза є однією з кількох систем регуляції гормонів від гіпоталамуса до гіпофіза і, зрештою, до периферичних органів-мішеней [119]. Гіпоталамус і гіпофіз знаходяться в безпосередній анатомічній близькості біля основи мозку і простягаються через ніжку гіпофіза до турецького сідла. Ніжка гіпофіза забезпечує проходження стимулюючих і гальмівних гормонів та інших сигнальних молекул. Цільові органи розташовані на периферії та функціонують шляхом стимуляції/гальмування циркулюючими гормонами гіпофіза. Кілька осьових систем гіпоталамус-гіпофіз-орган-мішень взаємодіють дуже витонченими та складними способами, і для

багатьох із них взаємодіючі та інтегровані механізми залишаються не зовсім зрозумілими [128]. Діагностика центрального гіпотиреозу ускладнюється сама по собі, але ускладнюється супутнім ураженням інших гормональних осей гіпоталамус-гіпофіз, дисфункція яких впливає на діагностику центрального гіпотиреозу [82]. Лікування як центрального гіпотиреозу, так і інших гіпоталамо-гіпофізарних дисфункцій, складна та багаторівнева проблема, яка включає активацію складних механізмів, в яких задіяні як центральні, так і периферичні взаємодії [82, 94]. Зокрема є повідомлення про роль адипокінів (кисспептину), як стимуляторів рилізінгових гормонів гіпоталамуса ГнРГ та ТТГ [233].

Останніми роками науковцями широко вивчається роль лептину як регулятоа експресії і стимулювання тиреотропін-рилізінг-гормону (ТРГ) [200, 202, 341, 346].

Тиреотропін-рилізинг гормон (ТТГ-РГ**,** тиреоліберин) стимулює секрецію гіпофізом як ТТГ, так і ПРЛ, тому дисфункція гіпофізарно-тиреоїдної системи призводить до зміни рівнів гонадотропінів та ПРЛ [128]. Зрушення в системі ультракоротких зв’язків між пепдидними гормонами гіпофіза при зводить до дисфункції і в роботі наднирникових залоз. Виявлена структурна подібність між ЛГ, ФСГ, ХГл і ТТГ – складних глікопротеїдів, які складаються з однакових α-субодиниць і різних (β-субодиниць). Саме β-субодиниця визначає тропну активність пептидних гіпофізарних гормонів: лютеїнізуючу, фолікулостимулюючу чи тиреотропну. Виявлена структурна подібність забезпечує можливість впливу змін вмісту цих гормонів між собою [94].

Основною функцією ЩЗ є синтез тиреоїдних гормонів – тироксину (Т4), трийодтироніну (Т3), невід’ємним структурним компонентом яких є йод. Під впливом гормонів ЩЗ відбувається нормальне функціонування майже всіх органів та систем організму [270]. Вони регулюють процеси розвитку, дозрівання, спеціалізації та оновлення майже всіх тканин організму людини і мають виняткове значення для закладки та розвитку головного мозку плода,

формування інтелекту дитини, росту та дозрівання кісткового скелета, статевої системи, впливають на статевий розвиток, а в подальшому на менструальну функцію та фертильність. Ефекти тиреоїдних гормонів пов'язані як прямим впливом на їх рецептори в яєчниках, так і непрямим впливом на продукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), пролактину (ПРЛ) та гонадотропін-рилізинг гормону (Гн-РГ) [31, 144]. Яєчниковий стероїдогенез у свою чергу істотно впливає на ЩЗ у «критичні періоди» життя жінки: період статевого дозрівання, протягом менструального циклу, під час вагітності та лактації, при доброякісних пухлинах та гіперпластичних процесах жіночих статевих органів, під час перименопаузи [78].

Під дією естрогенів відбувається стимуляція продукції печінкою тироксин-зв'язуючого глобуліну (ТЗГ), основного транспортного білка тиреоїдних гормонів. Саме тому, будь які процеси в жіночому організмі, які характеризуються зростанням рівня естроненів (екзогенна чи ендогенна гіперестрогенія, фізіологічна, ятрогенна чи патологічна) супроводжується підвищенням сироваткового рівня ГЗСГ, зв'язуванням з ТЗГ додаткової кількості вільних тиреоїдних гормонів, транзиторним зниженням рівня останніх і, як наслідок, додатковою стимуляцією ЩЖ [31]. Естрогени також підвищують чутливість тиреотрофів гіпофізу до тиреоліберину. Так, тривала гіпоестрогенія сприяє розвитку гіпотиреозу у жінок з гіпогонадотропною аменореєю, природною та хірургічною менопаузою, андрогеновим дефіцитом, синдромом передчасного виснаження яєчників [144].

У свою чергу, тиреоїдні гормони стимулюють синтез у печінці ГЗСГ, який пов'язує естрадіол, тестостерон та 5 а-дигідротестостерон [277]. Вважають, що суттєві зміни рівня ГЗСГ при гіпо- та гіпертиреозі мають певне значення у патогенезі порушень менструальної та репродуктивної функції та маніфестації дисметаболічних процесів [31, 239].

Згідно з результатами експериментальних досліджень, рецептори до ТТГ та Т3 представлені в ооцитах людини, на клітинах cumulus та клітинах

гранульози [51]. Вважають, що ТЗ модулює вплив ЛГ та ФСГ на біосинтез яєчникових стероїдів, причому це можуть бути як стимулюючі [75], так і пригнічуючі ефекти тиреоїдних гормонів на гонадотропін-індукований стероїдогенез [75, 220]. Ці протилежні ефекти можуть бути пов'язані з різною реакцією на Т3 клітин гранульози, ізольованих з фолікулів на різних стадіях антрального розвитку, причому малі і середні фолікули характеризувалися більш високим числом рецепторів до ТЗ, ніж великі антральні фолікули [155], що може бути обумовлено у досліджуваних зразках та неоднаковими умовами їх культивування [220].

K. Poppe та співавтори (2007) відзначають, що ТГ впливають безпосередньо на секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ), через існуючий синергізм між фолікулостимулюючим гормоном і Т3, що призводить до здійснення стимулюючого впливу на функцію гранульозних клітин гаафова міхурця, експресію рецепторів ЛГ/ХГл і фолікулярний ріст, пригнічення апаптозу [253]. R Vissenberg та співавтори (2015) продемонстрували здатність ТГ до зниження активності ароматази гранульозних клітини, що веде до порушення розвитку преантральних фолікулів і яєчникової дисфункції [321]. Вище означені процеси деякі науковці пояснюють змінами синтаза оксиду азоту в гранульзних клітинах та ендотеліальною дисфункцією [213]. Рецептори щитоподібної залози (Т3-р і ТТГ-р) присутні на овоциті, що розвивається та домінантному фолікулі, а також Т3, Т4 і тиреоїдні антитіла присутні в фолікулярній рідині [87, 240, 248]. Результати експериментальних даних, отриманих для дослідження абортного матеріалу в терміні 7-8 тижнів вагітності показали, що Т4 і ТЗ посилюють диференціювання трофобласта [62]. Вважають також, що замісна терапія тиреоїдними гормонами підвищує ефективність стимуляції овуляції кломіфенцитратом у жінок із субклінічним гіпотиреозом [175].

Таким чином, при нелікованій дисфункції щитоподібної залози формується овуляторна дисфункція та безпліддя [138,175, 250, 251, 252, 253]. Крім того, ТГ відіграють вирішальну роль в імплантації та ранньому внутрішньоутробному розвитку плоду через вплив на плаценту та ендометрій [6, 11,167].

1.2 Аутоімунні захворювання щитоподібної залози в генезі дисовуляторних розладів

Порушення повноцінної овуляції при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози призводить до порушення оваріального резерву яєчників. Сім'ю аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЖ) складають: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), хвороба Грейвса (ХГ), а також ізольоване носійство антитіл до тканини ЩЗ (АТ-ЩЖ) – маркерів аутоімунних тиреопатій. Найбільш часто у молодих жінок зустрічаються ХГ і АІТ. Ці захворювання спричинюють порушення функції ЩЗ із зміною функції, зниженням – гіпотиреоз, чи підвищенням – тиреотоксикоз [4, 7, 31, 34, 55, 174, 315]. Чинники, які призводять до маніфестації АТ-ЩЗ, на сьогодні чітко не встановлені. При цьому науківці особливого значення надають ролі естрогенів, генетичних факторів, факторів зовнішнього середовища, фетального мікрохімеризму, а також аномалій Х-хромосоми через більш високу поширеність АТ- ЩЗ у жінок [101, 146, 176, 214, 322, 324].

Аутоантитіла до тиреоїдних гормонів націлені на тиреоїдну пероксидазу (АТПО) чи тиреоглобулін (Ат-Тг), найбільш розповсюджена проблема серед жінок репродуктивного віку, з якою пов'язані порушення функції щитоподібної залози [208, 324].

АІТ є основною причиною дисфункції щитоподібної залози та включає спектр станів, починаючи від еутиреоїдного тиреоїдиту до субклінічного або явного гіпотиреозу та, рідше, до транзиторного тиреотоксикозу. Поширеність АІТ залежить від раси, віку, надходження йоду та паління та оцінюється в 5–16% серед жінок віком 20-45 років у Європі [257, 276, 311, 318, 320].

Є докази того, що дисфункція щитоподібної залози, пов'язана АІТ (переважно явний і субклінічний гіпотиреоз), негативно впливає на зачаття та наслідки вагітності [240, 241, 276, 327]. Навпаки, незрозуміло, який вплив АІТ має на нормальну функцію щитоподібної залози при безплідді та на результат вагітності, особливо у жінок, які проходять ДРТ: клінічні дослідження, а також мета-аналізи повідомляють про суперечливі результати [249, 252, 326].

Незважаючи на численні дослідження, чіткого патофізіологічного зв'язку між АІТ і репродуктивною недостатністю виявлено не було. Автори відзначають, що важко відрізнити ефект АІТ сам по собі від змін, які він може викликати у функції щитоподібної залози, тобто рівні ТТГ на верхній межі нормального діапазону або сумісні з субклінічним і явним гіпотиреозом. Дивлячись на дослідження, присвячені ролі дисфункції щитоподібної залози пов'язаної з АІТ у репродуктивній недостатності, слід пам'ятати, що межовий рівень ТТГ у сироватці крові, який використовується для визначення нормальної функції щитоподібної залози під час вагітності, з часом змінився. Верхня межа сироваткового ТТГ була встановлена на рівні 2,5 мМО/л відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (АТА), опублікованих у 2011 році [292]. У настановах, опублікованих у 2017 році, вказується на необхідність визначення ТТГ у конкретному триместрі та з урахуванням особливостей проживання місцевого населення і, якщо це недоступно, верхня межа ТТГ у першому триместрі встановлюється на рівні 4,0 мМО/л [65]. У 2021 році Європейська тиреоїдна асоціація (ЄТА) опублікувала рекомендації щодо дисфункції щитоподібної залози до або під час ДРТ [250].

У дослідженні незалежної від функції щитоподібної залози патогенної ролі АІТ у репродуктивній недостатності було проведено кілька досліджень щодо потенційного імунозалежного прямого впливу на яєчники, ендометрій і фетоплацентарний комплекс. Висновки цікаві, але потребують уточнення [343]. Залишаються питання без відповіді про зв'язок між АІТ і репродуктивним результатом; відкрито кілька напрямків дослідження [116]. Поглиблення знань про патофізіологічний зв'язок між АІТ та репродуктивною недостатністю покращить ведення та лікування безплідних жінок з АІТ.

Існують повідомлення про пряме зв'язок антитиреоїдних антитіл та пошкодженням оваріального резерву яєчників. Дослідниками було продемонстровано, що антитиреоїдні антитіла можуть проходити через гематофолікулярний бар'єр у період дозрівання гаафова міхурця: про це свідчило

дослідження фолікулярної рідини визначеної у день вилучення ооцитів жінок, які проходили ЕКЗ і мали АТПО та Ат-Тг: концентрація антитиреоїдних антитіл у фолікулярній рідині була приблизно вдвічі порівняно з концентрацією в сироватці крові, що вказує на те, що вони долають гематофолікулярний бар'єр і досягають концентрації, пропорційної їх рівням у крові. У цьому дослідженні запліднення ооцитів, ембріони хорошої якості, і рівень вагітності був нижчим у жінок з АІТ, ніж у негативному контролі, тоді як рівень ранніх викиднів був вищим. Ця «фолікулярна гіпотеза» припускає, що наявність антитиреоїдних антитіл може створити цитотоксичне середовище, яке пошкоджує дозріваючий ооцит, знижуючи його якість і потенціал запліднення [216].

У тваринній моделі АІТ антитиреоїдні антитіла були виявлені на поверхні ембріонів до імплантації [185]. Крім того, було показано, що людські антитіла до зони пелюциди розпізнають антигени в тканині щитоподібної залози миші. Можна припустити, що зона pellucida, яка відіграє важливу функціональну роль у взаємодії між овоцитом і сперматозоїдом і в передімплантаційному періоді, може бути мішенню для антитиреоїдних антитіл [166]. Хоча докази обмежені, роль несприятливого імунного середовища на рівні яєчника, з АТРО як прямим антигеном, була запропонована як один із незалежних від гормонів щитоподібної залози механізмів принаймні на ранній стадії аутоімунного процесу при безплідді [116]. Ці антитіла можуть викликати запальну реакцію, яка змінює середовище дозрівання ооциту, впливаючи на резерв яєчників і якість ембріона [153]. M. Colella та співавтори (2020) у своєму дослідженні, яке стосувалося вивчення тла для формування безпліддя у жінок із зниженим оваріальним резервом, показали, що наявність клінічно значущих рівнів антитіл до тиреопероксидази у жінок раннього та середнього віку зі статевою дисфункцією негативно впливає на ранні етапи фолікулогенезу. Цей фактор свідчить про ризик зниження стероїдпродукуючої функції яєчників і формування схильності до їх андроген-продукуючої недостатності [102]. Тому автори рекомендують час настання гестаційного дебюту

у жінок із СГ на тлі клінічно значущих рівнів АТПО у більш молодому віці (18-25 років).

Інша патогенетична гіпотеза вважає, що АІТ може бути маркером як генералізованої гуморальної, так і клітинної імунної дисфункції при безплідді. Активація поліклональних лімфоцитів В частіше зустрічається при АІТ і пов'язана з підвищеними рівнями органонеспецифічних антитіл, таких як антинуклеарні антитіла (ANA), анти-dsDNA, anti-ssDNA та антифосфоліпідні антитіла (aPL). Відомо, що більшість цих аутоантитіл пов'язані з репродуктивною недостатністю; aPL може перехресно реагувати з трофобластно-плацентарною тканиною, таким чином знижуючи життєздатність трофобласта, синцитиалізацію та інвазію [112]. Іншими дослідниками повідомляється про підвищену частоту повторних викиднів у пацієнток із поліаутоімунними розладами порівняно з пацієнтками, ураженими ізольованим АІТ [20, 37, 91]. Підвищені рівні антитіл проти ламініну-1 (LN-1), які були пов'язані з репродуктивною недостатністю, були продемонстровані в сироватці крові та фолікулярній рідині безплідних жінок з АІТ. Рівні цих антитіл у сироватці крові були обернено пропорційні кількості ооцитів, а також значно зниженій частоті імплантації та вагітності [90]. Одночасна наявність антиоваріальних аутоантитіл, характерних ознак передчасної недостатності яєчників (ПНЯ), очевидно, може впливати на імунний гомеостаз ооцитів і порушувати оваріальний резерв. ПНЯ може виникати ізольовано, але часто пов'язаний з іншими аутоімунними захворюваннями. Гіпотиреоз, АІТ і хвороба Грейвса є найбільш поширеними асоційованими розладами [259].

В умовах сьогодення широко обговорюється зв'язок імунних та гормональних розладів у патогенезі ранньої вагітності. Доведено, що Т-клітини лімфоцитів, баланс Т-хелперів (Th)1/Th2 і регуляторних Т-клітини (Treg) відіграє важливу роль у гравідарному процесі. Вважається, що змінений клітинний імунний статус і підвищена секреція запальних цитокінів сприяють несприятливому результату вагітності, такому як викидень і передчасні

пологи [136]. ІЛ-2 та ІНФ-γ, що виробляються клітинами Th1, відіграють важливу роль у індукції невдач імплантації та аборту, тоді як прозапальний цитокін ІЛ-17 бере участь у патогенезі абортів та передчасних пологів [272]. Моделі на тваринах показали, що підвищена частота втрати плоду та посилена проліферація клітин Th1 у мишей, імунізованих Tg [156]. Крім того, дисрегуляція природних клітин-кілерів (NK) у периферичній крові з перевагою цитотоксичних над імунорегуляторними тісно пов'язана з репродуктивними порушеннями, включаючи повторні викидні і безпліддя [279]. Проведений авторами фенотиповий і функціональний аналіз мононуклеарних клітин периферичної крові від здорових донорів і пацієнтів з AIT продемонстрував Th1-орієнтовані зміни вродженого імунітету, підвищене співвідношення NK і NKT-подібних тканинних клітин, а також посилену природну цитотоксичність у жінок з еутиреоїдом з AIT [211]. Цитокіновий дисбаланс пацієнтів з AIT характеризується зростанням в сироватці крові та у фолікулярній рідині прозапальних цитокінів, таких як IL-2 та IL-17, а також гамма-інтерферон, разом із кількісними та якісними змінами в Т-клітинах ендометрія зі зниженням секреції IL-4 та IL-10 [191, 306, 307]. Крім того, збільшення відсотка цитотоксичних NK-клітин у жінок з AIT було пов'язане з репродуктивними втратами [211]. Ці дані, хоч і є просто описовими, свідчать про те, що дисфункція клітинного імунітету з прозапальною імунною відповіддю Th1 і надмірною активацією NK-клітин і NKT-подібних клітин може викликати безпліддя, самовільні аборти (СА), повторні втрати вагітності у жінок з AIT [343].

Безпліддя, викидні, та фетально-материнські ускладнення описані при клінічно значимому аутоімунному гіпотиреозі. Дискусію серед науковців викликає є роль легкої дисфункції щитоподібної залози, головним чином субклінічного гіпотиреозу (СГТ), при помірних рівнях АТПО, при яких не дивлячись на біохімічний еутиреоз відзначається ановуляторне безпліддя. У кількох дослідженнях розглядався зв'язок між наявністю АТПО, функцією щитоподібної залози та фертильністю, а також результатом вагітності після

природного зачаття [148, 149, 324], або вагітності у результаті використання допоміжних репродуктивних технологій [85].

Лікування безплідних еутиреоїдних жінок із AIT залишається найбільшою невизначеністю, деякі дослідження демонструють, що LT4 знижує ризик несприятливого результату вагітності, тоді як інші ні [316, 317].

1.3 Функція щитоподібної залози – зміни при вагітності

За даними низки авторів унікальність тиреоїдних гормонів полягає в тому, що вони є найважливішими регуляторами раннього ембріогенезу, формування плаценти, дозрівання головного мозку плода та новонародженого [212, 294, 346]. Це пов'язано з тим, що гормони щитоподібної залози регулюють транскрипційну активність цільових генів через їхні ядерні рецептори тиреоїдних гормонів (ТГ-r), навіть незначні та минущі зміни рівнів гормонів щитоподібної залози матері можуть безпосередньо впливати та змінювати профіль експресії генів і таким чином порушувати розвиток мозку плода. Якщо адекватний ТГ необхідний, щоб уникнути зниження шансів на зачаття та імплантацію, то вагітність потребує збільшення синтезу материнських гормонів ЩЗ приблизно на 50% [107]. Зростаюча в процесі гестації кількість гормонів ЩЗ призвана забезпечити процеси дендритного та аксонального росту, синаптогенезу, нейрональної міграції та мієлінізації адекватно розвиваються лише за наявності їх достатньої кількості тиреоїдних гормонів.

Щитоподібна залоза є першою ендокринною залозою організму, яка розвивається приблизно на третьому тижні вагітності [103]. Щитоподібна залоза формуться з глоткових мішків, які складаються з ентодерми. Розвиток щитоподібної залози починається як дивертикулярний виріст з первісної глотки [64]. До сьомого тижня вагітності щитоподібна залоза досягає свого кінцевого пункту призначення в області шиї. У нормі щитовидно-язикова протока дегенерує до десятого тижня вагітності [64.]

На терміні 8 тижнів гестації гормони ЩЗ та специфічні ядерні рецептори представлені у фетальному мозку. Початок функціональної диференціації, яка проявляється появою колоїду у фолікулах щитоподібної залози, відбувається на 10-11 тижні вагітності [114]. Поява тиреоїдних фолікулів під час «початку колоїдної» стадії збігається з початком вироблення тироксину (Т4) щитоподібною залозою плода, що спостерігається на 11 тижні та знаменує стадію функціональної (термінальної) диференціації [246]. Виявлення тиреоїдних гормонів задокументовано вже на десятому тижні в сироватці крові. Здатність плодової ЩЗ захоплювати йод відзначається з 10-12 тижня вагітності. Але щоб набути повної функціональності, щитоподібна залоза повинна пройти стадію дозрівання. Вироблення тироксину щитоподібною залозою плода залишається низьким до середини гестації, і до цього часу плід людини залежить від трансплацентарного надходження гормонів щитоподібної залози матері [114]. Починаючи з 18 тижня, спостерігається постійне збільшення вироблення Т4 щитоподібною залозою плода з максимумом на 34-36 тижні, хоча співвідношення ТТГ (тиреотропіну) до Т4 залишається вищим, ніж у дорослих, що вказує на відносно низьку реакцію щитоподібної залози плода до ТТГ, основного регулятора функції щитоподібної залози. Дозрівання щитоподібної залози досягається лише через 1 місяць після народження, коли рівні Т4 і ТТГ стають подібними до тих, що спостерігаються у дорослих [246].

Підвищення сироваткового рівня фетального Т4 (fT4) у крові жінки на 30-50% яке діагностується І триместрі вагітності, згідно з сучасними уявленнями, зумовлене необхідністю розвитку кори головного мозку плода, а гіпотироксинемія чи гіпотиреоз у матері значно підвищує ризик зниження індексу інтелектуального розвитку (IQ) та когнітивних здібностей потомства [238]. Велике значення під час вагітності надають адекватному споживанню йоду, дефіцит якого є зобогенним фактором у матері та фактором підвищеного ризику мимовільного переривання вагітності, мертвонародження; розвитку тяжких неврологічних порушень плода та новонародженого [12, 29, 104].

Особливості метаболізму тиреоїдних гормонів під час вагітності призводять до того, що ЩЗ матері виявляється в умовах значної стимуляції, яка зумовлена впливом комплексу адаптаційних до вагітності механізмів [291]. Найважливішим у цьому аспекті є плацентарний хоріонічний гонадотропін людини (ХГл). Завдяки структурній схожості з ТТГ, ХГл у великих кількостях здатний надавати ТТГ-подібні ефекти, призводячи до стимуляції ЩЗ продукції тиреоїдних гормонів, що, за механізмом негативного зворотного зв'язку, призводить до зниження або пригнічення рівня продукції ТТГ в середньому у 20-30% жінок у першій половині вагітності. Близько 10% жінок мають субнормальний рівень ТТГ, тобто у 1-2% всіх вагітних, рівень ТТГ може бути як високо-нормальним, так і істотно перевищувати нормативні значення, що є причиною розвитку в I триместрі вагітності транзиторного гестаційного гіпертиреозу – лабораторного феномену, що вимагає диференціальної діагностики з хворобою Грейвса [69]. Починаючи з другої половини вагітності рівень ТТГ прогресивно збільшується і в більшості випадків повертається до нормальних значень [291]. При міхуровому заносі та хоріонкарциномі, коли має місце значна гіперсекреція ХГл, часто розвивається клінічно виражений та підтверджений лабораторно тиреотоксикоз [98, 99]. Можливо, на тлі багатоплідної вагітності після ЕКЗ матиме місце більш виражене пригнічення рівня ТТГ, проте даних про поширеність транзиторного гестаційного гіпертиреозу при індукованій вагітності в літературі ми не зустріли.

Важливим чинником стимуляції ЩЗ при вагітності виступає зростаючий по мірі прогресування вагітності, рівень естрадіолу, який збільшується майже вдвічі в терміні 16-20 тижня гестації, надаючи цьому терміну «критичності» у жінок із тиреопатією [132]. Естрогени стимулюють продукцію ТЗГ у печінці та зв'язування його з сіаловими кислотами, що суттєво знижує кліренс останнього та призводить до зв'язування з ТЗГ додаткової кількості вільних тиреоїдних гормонів, як наслідок – транзиторне зниження їх рівня та як наслідок – додаткова стимуляції ЩЗ з боку ТТГ. Адаптаційний механізм вагітної жінки

в фізіологічних умовах гестації полягає у тому, що вільні фракції Т4 та ТЗ зберігаються на нормальному рівні, тоді як рівень загальних Т4 та ТЗ у всіх вагітних у нормі підвищений приблизно на 15-20%, що пояснюється формуванням в організмі вагітної додаткового резерву тиреоїдних гормонів [65, 229].

Адаптація ЩЗ до вагітності складніша при екстракорпоральному зачатті, оскільки протоколи контрольованої стимуляції овуляції при ДРТ передбачають навантаження на функцію щитоподібної залози у зв'язку із різко зростаючим рівнем естрогенів в організмі жінки [213].

Фізіологічна вагітність характеризується поступовим збільшенням обсягу ниркового кровотоку та гломерулярної фільтрації з ранніх термінів вагітності, що призводить до збільшення екскреції йоду з сечею, зумовлює додаткову непряму стимуляцію ЩЗ жінки [65, 229].

У другій половині вагітності відбувається зміна метаболізму тиреоїдних гомонів, зумовлена формуванням та функціонуванням фетоплацентарного комплексу. В даний час змінилася думка дослідників щодо непроникності плаценти для тиреоїдних гормонів. За сучасними уявленнями, плацента частково проникна для Т4, який визначається в амніотичній рідині ще до того, як починає функціонувати ЩЗ плода; через плаценту легко проникають йод, тироліберин, тиреостатики (тіамазол) та антитіла, не проникає лише ТТГ [63]. Саме плацентарні дейодинази йодтиронінів II і III типу відповідальні за обмін тиреоїдних гормонів і йоду між матір'ю і плодом, причому мозок плоду, що розвивається, здатний споживати тільки активний ТЗ, отриманий з Т4 за допомогою дейодинази II типу, а запобігання утворенню надлишкових рівнів ТЗ із Т4 забезпечує дейодиназа III типу, яка перетворює тиреоїдні гормони в неактивні метаболіти: Т4 у реверсивний ТЗ, а ТЗ у Т2 [63]. В умовах дефіциту йоду зростає активність дейодинази III типу, що є важливим фактором у забезпеченні плоду йодом [278]. Для цього фетоплацентарним комплексом використовуються додаткові кількості тиреоїдних гормонів матері, що призводить до збільшення потреби в них та до додаткової стимуляції ЩЗ вагітної.

Вищевказані механізми є фізіологічним і за відсутності АТ-ЩЗ вагітної та/або за наявності адекватного споживання йоду підвищена стимуляція ЩЗ вагітної не призведе до несприятливих наслідків для матері та плода. Однак зниження надходження йоду під час вагітності або хронічна непродуктивна стимуляція ЩЗ, ураженої аутоімунним процесом, призводить до її декомпенсації, що і є причиною формування зоба та розвитку як у матері, так і у плода відносної гіпотироксинемії – феномена, при якому, з різних причин, рівень Т4 вагітної не досягає належного для цього стану, але зберігається в межах норми для здорових людей поза вагітністю. Показано, що навіть в умовах легкого йодного дефіциту рівень fT4 у I триместрі вагітності на 10-15% нижче такого у жінок, які отримували йодну профілактику [278]. Науковцями відзначається, що в умовах йодного дефіциту у вагітних відзначається переважна секреція ТЗ, співвідношення ТЗ/Т4 перевищує 0,025 приблизно у третини жінок [145], а приріст концентрації тиреоглобуліну (ТГ) у сироватці протягом вагітності розцінюють як прогностичний чинник формування зобу [242]. За даними серії досліджень, проведених у 90-ті роки, в регіонах з помірним дефіцитом йоду, обсяг ЩЗ у жінок до кінця вагітності збільшувався на 30%, причому у 20% усіх вагітних розвивався зоб (збільшення обсягу ЩЗ >18 мл), який піддавався зворотному розвитку після пологів, лише у частини жінок функція щитоподібної залози була в подальшому повністю оптимізована [183, 326].

Цікавість дослідників викликає особливість природної гестації у жінок із АІТ та еутиреозом. Dhillon-Smith (2020) вказують, на зростання ризику загрози самовільного переривання вагітності у цих жінок у порівнянні із здоровими жінками [110]. Інші автори теж відзначають, що зростаючий рівень ТТГ у межах референтних значень, подвоює ризик викидня [96]. Також повідомлялося про потрійний або подвійний ризик викидня або передчасних пологів відповідно АТПО – позитивних жінок [301]. У недавньому дослідженні наявність АТПО також була пов’язана з передчасними пологами; зв’язок не був пов’язаний з відмінностями у функції щитоподібної залози,

хоча найвищий ризик передчасних пологів спостерігався у жінок із АТПО та ТТГ >4,0 мМО/л. Жодного зв'язку позитивного Ат-Тг з передчасними пологами не виявлено [97]. У безплідних жінок наявність АТПО підвищувала ризик викидня, як ТТГ до зачаття близько 2,5 мМО/л – ні [280].

Вчені приходять до спільної думки про необхідність використання фізіологічних доз йоду у вигляді точнодозованих препаратів калію йодиду або у складі мультивітамінно-мінеральних комплексів у при проведенні індивідуальної йодної профілактики у всіх вагітних [241, 305, 319].

Аналіз літературних джерел вказує, що залишається не до кінця з'ясованою функція ЩЗ матері при індукованій вагітності. Тому не втрачає своєї актуальності в умовах сьогодення, та потребує подальших досліджень, вивчення безпечності для жіночого організму суперовуляції при проведенні різних методик ДРТ в умовах висхідної дисфункції ЩЗ у матері.

1.4 Гіпотиреоз та репродуктивна функція

Гіпотиреоз – клінічний синдром, зумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів в організмі. Поширеність гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку становить близько 2-4% [119, 290]. Найбільше клінічне значення має первинний гіпотиреоз, що розвинувся внаслідок деструкції самої ЩЗ, найчастіше у результаті АІТ, рідше після операцій на ЩЗ та терапії радіоактивним йодом (1-131) [289]. Гіпотиреоз гіпоталамо-гіпофізарного походження, так званий вторинний, трапляється надзвичайно рідко і становить не більше 1% усіх випадків гіпотиреозу [289]. Дані про поширеність гіпотиреозу у жінок з безпліддям суперечливі (2-34%), тому епідеміологія гіпотиреозу у цій групі пацієнток є предметом досліджень. Тим не менш, вважають, що тривалий некомпенсований маніфестний гіпотиреоз призводить до овуляторної дисфункції, у той час як при субклінічному гіпотиреозі овуляція та запліднення часто не порушені, проте підвищений ризик невиношування вагітності, особливо у жінок з антитиреоїдними антитілами. Необхідність

своєчасного виявлення та лікування гіпотиреозу у жінок з безпліддям неясного генезу визнається всіма дослідниками [174, 222].

Традиційно гіпотиреоз пов'язували з широким спектром репродуктивних розладів від несвоєчасного статевого дозрівання через порушення менструального циклу – до безпліддя [184]. Однак є дані про те, що гіпотиреоз може не перешкоджати настанню вагітності [13, 17, 23, 27, 28, 200, 201]. Проте в даний час не викликає сумнівів підвищений ризик акушерських та неонатальних ускладнень у вагітних з гіпотиреозом – мимовільних викиднів, анемії, гестаційної артеріальної гіпертензії, передчасних пологів, відшарування плаценти та післяпологових кровотеч, низької ваги при народженні [284].

Патогенез впливу гіпотиреозу на менструальну та репродуктивну функцію жінки не цілком зрозумілий і залишається предметом досліджень [300]. Ключову роль у ньому відводять дефіциту тиреодних гормонів, які необхідні забезпечення основного обміну, тканинного дихання і клітинного зростання більшості активно функціонуючих клітин і тканин, зокрема всіх без винятку структур статевої системи. Істотне значення при гіпотиреозі має зменшення концентрації ГЗСГ, що супроводжується збільшенням рівня статевих стероїдів за рахунок вільних фракцій та зниження концентрації їх загальної та пов'язаної фракцій. Підвищення рівня вільних фракцій андрогенів сприяє нерідкому поєднанню гіпотиреозу з андрогензалежною дермопатією [258].

Порушення біосинтезу і периферичного метаболізму естрогенів при гіпотиреозі призводить до утворення менш активних фракцій, які не забезпечують адекватного механізму зворотного зв'язку в регуляції секреції гонадотропінів [262]. Рівень гонадотропінів при гіпотиреозі, як правило, не змінено, хоча в низці робіт зазначено помірне підвищення концентрації ЛГ [329]. Можливо саме із цим пов'язана мультифолікулярна, або полікістозна структура яєчників, яка діагностується при сонографічному дослідженні і сприяє часто хибному діагностуванню СПКЯ [1, 2, 45, 47].

Тривалий дефіцит тиреоїдних гормонів сприяє розвитку вторинної гіперпролактинемії, галактореї, олігоменореї або аменореї, хронічної ановуляції – порушень, характерних для гіперпролактинемічного гіпогонадизму (синдром Ван-Віка-Хеннеса-Росса) та обумовлених гіперпродукцією гіпоталамусом ТТГ-РГ та його поєднаним стимулюючим ефектом на продукцію ТТГ та ПРЛ [74]. У зв'язку з цим, у всіх пацієнток з гіперпролактинемією прийнято досліджувати концентрацію ТТГ у плазмі незалежно від наявності або відсутності клінічних ознак гіпотиреозу [24, 66]. Вважають, що дефіцит ТЗ порушує утворення дофаміну, необхідного для нормальної секреції імпульсної ГнРГ. Як гіперпролактинемія, так і стійке порушення імпульсної секреції ГнРГ при гіпотиреозі призводять до сповільненої активації ЛГ та, як наслідок, до порушення фолікулогенезу, овуляції та неадекватної функції жовтого тіла, сексуальною дисфункцією [72, 282].

Хронічна тривала стимуляція аденогіпофізу при тривало некомпенсованому гіпотиреозі може призводити до утворення вторинної аденоми гіпофіза, яка піддається зворотному розвитку лише на тлі стійкою компенсації гіпотиреозу [340]. Певне значення у патогенезі порушень менструального циклу при гіпотиреозі мають зміни у системі гемостазу, пов'язані зі зниженням продукції VII, VIII, IX та XI факторів згортання крові [123, 232].

Частота порушень менструального циклу при первинному гіпотиреозі становить за різними даними 23,4-70%, що приблизно 3 рази вище, ніж у загальній популяції жінок репродуктивного віку [26, 28, 43]. Найбільш поширені порушення менструального циклу – олігоменорея, гіперменорея, менорагія, іноді зустрічається стійка аменорея. Відзначено залежність характеру та структури порушень менструального циклу від ступеня вираженості та компенсації гіпотиреозу [66, 226]. Проте, не існує однозначних даних щодо реального внеску гіпотиреозу у розвиток порушень менструального циклу в сучасних умовах, коли впровадження в клінічну практику методів лабораторної діагностики з високою чутливістю та специфічністю дозволяє виявляти

порушення функції ЩЗ на ранніх стадіях, у зв'язку з цим причинно-наслідковий зв'язок між гіпотиреозом і порушеннями менструального циклу повинен проводитися з обережністю після виключення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), передчасного виснаження яєчників, гіперпролактинемії тощо [130, 210].

Зазвичай гіпотиреоз вважають можливу причину розвитку безпліддя. Тим не менш, сучасні методи гормонального дослідження дозволяють виявляти мінімальний дефіцит тиреоїдних гормонів, який, у ряді випадків, може не перешкоджати настанню вагітності [38, 41]. Довго некомпенсований маніфестний гіпотиреоз, як правило, призводить до безпліддя внаслідок овуляторної дисфункції, у той час як при субклінічному гіпотиреозі овуляція та запліднення часто не порушені, проте підвищений ризик невиношування вагітності, особливо у жінок з високими рівнями антитиреоїдних антитіл [218].

Дослідження, що вивчають взаємозв'язок між гіпотиреозом та безпліддям, нечисленні, а результати їх важко інтерпретувати. Так, у роботі O.E. Janssen та співавторів (2014) показано, що 6% жінок з гіпотиреозом мали безплідність та СПКЯ порівняно з 5% у групі жінок з еутиреоїдним зобом [158]. Недоліком дослідження на думку інших науковців була мала група досліджуваних і не було точно визначено контрольну групу та відсутня інформація про жінок з антитиреоїдними антитілами [102]. A. Koyyada та співавтори (2020) у 2,3% з 704 безплідних жінок без анамнезу тиреоїдних порушень виявили підвищені рівні ТТГ, проте контрольна група була відсутня, у зв'язку з чим частоту гіпотиреозу порівнювали з аналогічним показником у популяції жінок репродуктивного віку [179].

У роботі F. Panahandeh та співавторів (2022) гіпотиреоз був виявлений у 4% (в т. ч. маніфестний – у 3,3%) з 299 безплідних жінок і найчастіше асоціювався з овуляторною дисфункцією (6,3%), рідше – з ідіопатичним (4,8%) та трубно-перитонеальним безпліддям (2,6%), проте відмінності між групами не були достовірними [236].

Якщо патологічний вплив маніфестного гіпотиреозу на фертильність не викликає сумнівів, роль субклінічного гіпотиреозу у формуванні безпліддя залишається предметом дискусії [248, 250, 253].

Поширеність субклінічного гіпотиреозу (СГ) у жінок з безпліддям, за різними даними, варіює від 1 до 34%, і більшість випадків були пов'язані з овуляторною дисфункцією, що дозволяє вважати СГ значним фактором безплідності [57, 248, 250]. Тому автори рекомендують проводити скринінгову оцінку функції ЩЗ у всіх пацієнток із овуляторною дисфункцією, які планують вагітність [151]. Поширеність СГ у роботі K. Poppe (2021) була порівняна між безплідними та фертильними жінками (<1%) [250].

Таким чином, дані про реальну поширеність як маніфестного, так і субклінічного гіпотиреозу у жінок з безпліддям є суперечливими та потребують уточнення.

Згідно з даними літератури, порушення менструального циклу та низька частота настання вагітності у спонтанному циклі у жінок з маніфестним гіпотиреозом успішно піддаються корекції за його компенсації, оскільки досягнення еутиреоїдного стану призводить до нормалізації рівнів пролактину та ЛГ, відновлення регулярного ритму менструацій та спонтанної фертильності [115].

Лікування безплідних еутиреоїдних жінок із АІТ залишається найбільшою невизначеністю, деякі дослідження демонструють, що LT4 знижує ризик несприятливого результату вагітності, тоді як інші – ні [224, 309].

Питання доцільності лікування СГ в жінок із безпліддям не вирішено до нашого часу. Якщо під час вагітності підходи до лікування маніфестного та СГ не відрізняються, то поза вагітністю необхідність лікування при СГ не піддається сумніву у ситуації, коли жінка планує вагітність найближчим часом, а також у пацієнток з безпліддям або невиношуванням вагітності, особливо при високому рівні АТ- ЩЗ та збільшення обсягу ЩЗ [223]. Однак стійкість ефекту лікування СГ при безплідності з науково обґрунтованих позицій не оцінюва-

лася. Особливості замісної терапії вихідно компенсованого гіпотиреозу у жінок з ІВ практично не відображені в літературі за винятком поодинокого дослідження, де автори відзначають значне збільшення потреби в L-тироксині (L-T4) у 85% жінок у ранні терміни вагітності після ДРТ порівняно зі спонтанною вагітністю [263].

1.5 Репродуктивна функція при тиреотоксикозі

Гіпертиреоз є однією з найпоширеніших ендокринпатій у жінок репродуктивного віку [49, 50]. Захворювання характеризується підвищеним синтезом і секрецією тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою, тоді як тиреотоксикоз відноситься до клінічного синдрому надлишку циркулюючих тиреоїдних гормонів, незалежно від джерела. Найпоширенішою причиною гіпертиреозу є хвороба Грейвса, за якою слідує токсичний вузловий зоб. Інші важливі причини тиреотоксикозу включають тиреоїдит, дисфункцію щитоподібної залози, спричинену прийомом йоду та ліків, а також надмірне вживання тиреоїдних гормонів [108].

Поширеність тиреотоксикозу в популяції становить 0,5-1,5%, причому він маніфестує в молодому та середньому віці та у жінок зустрічається у 10 разів частіше, ніж у чоловіків. Рідше причинами розвитку тиреотоксикозу є токсична аденома, багатовузловий токсичний зоб та тиреоїдити [76].

Хвороба Грейвса (ХГ) – це системне аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ), що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів, як правило, дифузним збільшенням ЩЗ в поєднанні з екстратиреоїдної патологією [254]. У розвитку ХГ має значення спадкова схильність і, найімовірніше, полігенний тип успадкування, про що свідчить виявлення циркулюючих аутоантитіл до ЩЗ у 50% близьких родичів пацієнтів з ХГ, часте виявлення у хворих на гаплотип HLA DR3 (алелі DRB1*2 – DQA1*05 01), нерідке поєднання з іншими аутоімунними захворюваннями. Поєднання хво-

роби Грейвса з аутоімунною хронічною недостатністю надниркових залоз (хворобою Аддісона), цукровим діабетом 1-го типу, а також іншими аутоімунними ендокринопатіями позначається як аутоімунний повногландулярний синдром 2 типу [203]. Поряд з генетичною схильністю певне значення у розвитку ХГ надають психосоціальним та середовищним факторам, проте основна роль належить порушенню функціонування різних ланок імунної системи [88]. У патогенезі ХГ основне значення надають утворенню стимулюючих аутоантитіл до рецептора ТТГ (АТ-рТТГ), які зв'язуються з рецептором ТТГ, приводять його в активний стан, запускають внутрішньоклітинні системи, які стимулюють захоплення ЩЗ йоду, синтез та вивільнення тиреоїдних гормонів. У результаті розвивається синдром тиреотоксикозу, що домінує в клінічній картині ХГ [88].

Циркулюючі антитіла іноді націлені на рецептори ТТГ при ХГл мають значні наслідки для жінок репродуктивного віку та під час вагітності [87]. У патогенезі такого впливу має значення суттєве підвищення продукції ГЗСГ, порушення метаболізму естрогенів, збільшення конверсії андрогенів до естрогенів [172]. Гіпертироксинемія підвищує чутливість гонадотрофів до ГнРГ та базальні рівні гонадотропінів часто підвищені. Зниження обсягу менструальної крововтрати може бути пов'язане з ефектами факторів зсідання крові, включаючи фактор VIII [124]. Незважаючи на зазначені метаболічні зміни, у жінок з гіпертиреозом овуляція не порушується, про що свідчать результати біопсій ендометрію, вироблених у середині лютеїнової фази менструального циклу [42, 59, 194].

Існує думка, що тиреотоксикоз меншою мірою впливає на фертильність, ніж гіпотиреоз [231], а також, що поширеність порушень менструального циклу у жінок з гіперфункцією ЩЗ дещо перебільшена, однак однозначних даних з цього питання не існує [133].

Таким чином, не існує єдиної думки про характер та поширеність порушень менструального циклу при тиреотоксикозі. Можна припустити, що

зміна гормонального фону та спричинене ним порушення характеру менструального циклу призводять до порушення репродуктивної функції жінок. Однак, кількість досліджень, присвячених цьому питанню, дуже обмежена і результати їх суперечливі та неоднозначні [240].

Поодинокі дані про поширеність тиреотоксикозу у жінок з безпліддям, отримані з неконтрольованих ретроспективних когортних дослідженнях, не дозволяють отримати об'єктивну інформацію про його внесок у розвиток безпліддя. Тим не менш, всі дослідники єдині на думці, що жінки з підозрою на тиреотоксикоз повинні піддаватися повному спеціальному лабораторному обстеженню та отримати адекватне лікування, особливо на етапі планування вагітності, щоб мінімізувати ризик розвитку як акушерських ускладнень (артеріальної гіпертензії, прееклампсії, передчасної відшарування, передчасних пологів, спонтанного аборту, анемії, серцевої недостатності, тиреотоксичного кризу), так і ускладнень з боку плода (низької маси тіла, фетального та неонатального тиреотоксикозу, внутрішньоутробної затримки розвитку плода, вад розвитку та антенатальної загибелі плода [50, 117, 227].

Особливу увагу приділяють необхідності диференціальної діагностики транзиторного гестаційного гіпертиреозу та ХГ [160, 161], при якому на відміну від ХГ у сироватці крові не визначаються АТ-рТТГ. Гіпертиреоз вагітних є транзиторним станом, що проявляється блювотою вагітних у поєднанні з симптомами тиреотоксикозу, і пов'язаним з стрімким збільшенням у першому триместрі вагітності концентрації ХГл, що має тиреотропну активність [334]. Клінічне значення даного синдрому часто недооцінюється, хоча виразно показано, що його поширеність майже в 10 разів вища, ніж ХГ, а його розвиток може посилювати ризик несприятливого перебігу вагітності [139]. У літературі відсутні дані про поширеність транзиторного гестаційного гіпертиреозу при індукованій вагітності.

Серйозною проблемою є відсутність єдиного підходу до вибору адекватного методу лікування ХГ з урахуванням репродуктивних планів

жінки, не розроблено єдиної лікарської тактики планування вагітності у таких пацієнток. Згідно рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації щодо лікування гіпертиреозу Грейвса, 2018року [161], гіпертиреоз Грейвса лікується шляхом зниження синтезу гормонів щитоподібної залози за допомогою антитиреоїдних препаратів, або шляхом зменшення кількості тканини щитоподібної залози за допомогою лікування радіоактивним йодом або тотальної тиреоїдектомії. Пацієнти з нещодавно діагностованим гіпертиреозом Грейвса зазвичай отримують медикаментозне лікування протягом 12-18 місяців із застосуванням метимазолу як препарату, якому надають перевагу. У дітей з ХГ рекомендований курс метимазолу рекомендовано тривалістю 24-36 місяців. Пацієнти зі стійко високим рівнем антитіл до рецепторів ТТГ протягом 12-18 місяців можуть продовжити лікування метитазолу, повторивши вимірювання рівень АТ-рТТГ через додаткові 12 місяців, або вибрати терапію за допомогою радіо активного йоду чи тиреоїдектомії. Жінок, які отримують лікування метимазолом, рекомендовано перевести на пропілтіоурацил під час планування вагітності та протягом першого триместру вагітності. Якщо після завершення курсу антитереоїдної терапії у пацієнта спостерігається рецидив, рекомендується хірургічне лікування; однак можна розглянути продовження довгострокового низькодозового метимазолу. Тиреоїдектомію повинен виконувати досвідчений тиреоїдний хірург. Радіойод терапія протипоказана пацієнтам з ХГ яка супроводжується активною/важкою орбітопатією, а стероїдна профілактика необхідна пацієнтам із легкою/активною орбітопатією, які отримують радіойод терапію [79, 160, 161].

Згідно оновлень щодо лікування пацієнтів із ХГ за 2020 р., пропонується наступний менеджмент: пацієнти зі стійким високим рівнем АТ-рТТГ та/або стійким гіпертиреозом через 18 місяців або з рецидивом після завершення курсу метимазолу можуть обрати остаточну терапію за допомогою радіоактивного йоду або тотальної тиреоїдектомії. Тривале довготривале застосування низьких доз метимазолу є цінною та безпечною альтернативою. Наголо-

шується на виборі пацієнта як при первинному прояві ХГ, так і при рецидиві. Пропілтіоурацил є кращим перед метимазолом протягом першого триместру вагітності. Слід уникати радіойод терапії у пацієнтів з ХГ з активною орбітопатією, особливо у курців. Нещодавно Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів схвалило багатообіцяючу терапію моноклональним антитілами проти інсуліноподібного фактора росту-1 для пацієнтів з активною/тяжкою орбітопатією. Інфекція COVID-19 є фактором ризику погано контрольованого гіпертиреозу, що сприяє ризику смертності, пов'язаної з інфекцією. Якщо орбітопатія при ХГ не є важкою, лікування системними стероїдами слід відкласти під час COVID-19, рекомендується проводити місцеве лікування та профілактичні заходи [160].

На сьогодні немає чіткого уявлення про те, який метод лікування є оптимальним у жінок, які найближчим часом планують вагітність або використання методів ДРТ з метою лікування безплідності, – консервативна тиреостатична терапія, терапія радіоактивним йодом або оперативне лікування? Кожен метод має свої переваги та недоліки. У своїй роботі L. Bartalena та співавтори (2022), роблять висновок, що самі пацієнти відіграють центральну роль у виборі лікування в рамках спільного процесу прийняття рішень. Результати таргетної терапії, що діє на різних етапах аутоімунного процесу, включаючи іскалімаб, ATX-GD-59, ритуксимаб, блокуючий TSHR-Ab, малі молекули, що діють як антагоністи рецепторів ТТГ, є попередніми або доклінічними, але багатообіцяючими від сьогодення до далекої перспективи [79].

При правильно врахованих показаннях до консервативної тактики лікування ХГ через 12-18 місяців після досягнення еутиреозу тиреостатиками лише у 25 – 30% пацієнток розвивається тривала ремісія [160, 161].

У нашій країні лікарі у своїй роботі користуються клінічними рекомендаціями 2018 року, та керуються принципом індивідуально для кожного пацієнта залежно від його потреб, персоніфікованого підходу при виборі терапії. Саме такий вектор терапії ХГ відповідає принципам доказової медицини [50].

Вагітність при будь-яких дисфункціях щитоподібної залози, досить проблемний перебіг [8, 18, 21, 141]. Фізіологічні зміни при гестації впливають на синтез і метаболізм гормонів щитоподібної залози та є вирішальними регуляторами раннього розвитку вагітності і відіграють важливу роль у підтримці її нормального перебігу та розвитку плоду, зокрема його головного мозку. Невилікуваний або неадекватно вилікуваний гіпертиреоз науківці пов'язують з ускладненнями вагітності, та наголошують про його здатність до програмування у плода захворювань у позаутробному періоді [126, 229]. M.L. Gheorghiu та співавтори (2022) провели ретроспективний аналіз 36 одноплідних вагітностей у 29 жінок (середній вік 30,3±4,7 року) з ХГ, діагностованою до або під час вагітності та провели порівняння результатів із контрольною групою із 39 здорових еутиреоїдних вагітних жінок. Двадцять шість жінок мали хворобу Грейвса (GD, 33 вагітності), 1 мала гіперфункціонуючий автономний вузол, а 2 мали транзиторний гестаційний тиреотоксикоз (ГТТ). Метимазол застосовувався під час 22 вагітностей (78,5%), пропілтіоурацил у 2 (7,1%). Перехід від метамазолу на пропілтіоурацил виконано у 4 (14,2%) жінок, без лікування у 8 вагітностях (3 із субклінічним ГТ, 5 з еутиреоїдом з попередньою ремісією ХГ до зачаття). У 8 вагітностях пацієнток із ХГ, діагностованих під час гестації або незадовго до неї (<6 тижнів), тобто з впливом на плід неконтрольованого гіпертиреозу, вагітність закінчилася 1 спонтанним абортом на 5 тижні (3,4% усіх вагітностей, які отримували антитиреоїдну терапію), і 1 передчасними пологами в 32 тижні з неонатальною смертю через 24 години (3,4%). У 1 дитини відзначено неонатальний гіпертиреоз (3,3% живих дітей у жінок з ХГ) і невеликий дефект міжпередсердної перетинки (4% живих дітей у жінок, які отримували антитиреоїдну терапію). У жінок, які отримували лікування понад 6 місяців до зачаття (20 вагітностей): (a) середні дози антитиреоїдної терапії були нижчими, ніж у жінок, яким діагноз був поставлений незадовго до або під час вагітності; (b) антитиреоїдну терапію було відмінено у 40% вагітностей у I триместрі, усі

жінки із терпією метимазолом МІ < 10 мг/день (рецидив у 14,2%), і до 55% у ІІІ триместрі; (c) рівень ТТГ був нижчим за норму у 37%, 35% і 22% вагітностей у І, ІІ і відповідно; Т4вільн був підвищений на 5,8% (І триместр) і субнормальний на 11,75% у ІІ, ІІІ триместрах вагітності; (d) не було зареєстровано вроджених вад плода; зареєстрована одна внутрішньоутробна смерть плода внаслідок справжнього завиття пуповини біля шиї. Середня вага при народженні була подібною як у групі лікування з антитиреоїдними препаратами, так і в контрольній групі. Гіпертиреоз рецидивував після пологів у 83% пацієнтів із ХГ (у середньому через 3,0±2,6 місяця). Автори прийшли висновку, що у жінок із гіпертиреозом із тривалим лікуванням антитиреоїдними гормонами до зачаття препарати можна було відмінити в І триместрі вагітності у 40% з них, контроль функції щитоподібної залози був кращим, а ускладнення вагітності та плода були рідше порівняно з жінками, яким діагностували гіпертиреоз під час вагітності. Для підтримки оптимальної функції щитоподібної залози під час вагітності необхідний частий моніторинг ТТГ і Т4 вільн. [137].

Продовжується вивчення безпечності впливу антитиреотропних препаратів, які жінка приймає при вагітності при ХГ. Ці препарати ефективні для контролю гіпертиреозу у матері, але всі вони проникають через плаценту, тому потребують ретельного лікування та контролю протягом другої половини вагітності, враховуючи ризик гіпер – або гіпотиреозу плода. Важливим аспектом на ранніх термінах вагітності є те, що переважаючим побічним ефектом використання антитиреоїдних препаратів на 6-10 тижнях вагітності є вроджені дефекти, які можуть розвинутися після впливу доступних типів антитиреоїдних препаратів [126, 338]. Тому автори з проблеми вивчення вагітності при ХГ зауважують на важливість догестаційного адекватного лікування тиреотоксикозу.

Донедавна вважалося, що використання радіоактивного йоду (РАЙ) при лікування тиреотоксикозу безпечне для репродуктивного здоров’я людини. Та сьогодення вносить уточнення до цієї думки.

У метаналізі, проведеному A.M. Sawka та співавторами (2008), було описано, що лікування РАЙ викликає транзиторну аменорею у 27% жінок і дещо ранню менопаузу [274]. Попередні дослідження дійшли висновку, що це не впливає на фертильність і частоту втрати вагітності [274]. У чоловіків терапія РАЙ була пов'язана із гормональними гіпофізарними змінами та кінетичними аспектами сперми: відзначалося транзиторне підвищення ФСГ і зниженням нормокінетичного руху сперматозоїдів [237], але в довгостроковій перспективі це не вплинуло на фертильність, якщо кумулятивні дози РАЙ не перевищували 400 мКі [147]. Проте нещодавні проспективні дослідження надали певні дані щодо несприятливого впливу РАЙ на статеві залози [275].

Два проспективних дослідження оцінювали вплив РАЙ на оваріальний резерв шляхом вимірювання серійних рівнів анти мюллерова гормону (АМГ), починаючи з початкового рівня, а потім через регулярні проміжки часу, до 1 року після лікування РАЙ. Перше дослідження, проведене в Ізраїлі (2018), оцінювало 24 жінки, середній вік яких становив 34 роки, після отримання середньої дози 103 мКі після стимуляції Thyrogen. Автори показали, що рівні АМГ досягли найнижчої позначки через 3 місяці після РАЙ, впавши з 3,2 до 1,9 нг/мл, а потім частково відновилися, при цьому рівні через 12 місяців були на ~30% нижчими, ніж на початковому рівні [332]. Зазвичай АМГ падає на 0,2 нг/мл на рік із віком жінки, тому відзначене зниження є досить значним. Під час аналізу підгруп автори показали, що у жінок старше 35 років рівень АМГ знизився вище, ніж у жінок віком <35 років. П'ять жінок у своєму дослідженні мали тиреоїдит Хашимото; ці жінки були найбільш уразливими, зі зниженням АМГ через 3 місяці на >70% [332]. Навпаки, п'ять пацієнтів, які отримували лікування від хвороби Грейвса із середньою активністю 13 мКі, не мали зниження АМГ. Дослідженням Evranos B та співавт (Туреччина, 2018) було охоплено 33 жінки, середній вік яких становив 31 рік, після отримання РАЙ та після відміни тиреоїдних гормонів із середньою активністю 111 мКі [125]. Це дослідження показало подібні результати зі значним падінням АМГ

через 3 місяці з незначним відновленням через 12 місяців. Жінки віком старше 30 років мали більше зниження АМГ, ніж жінки молодшого віку [125]. Вчені дослідили це зниження АМГ із показником народжуваності. За даними з реєстру Північної Кароліни про 2 360 жінок з раком щитоподібної залози у віці від 15 до 39, які отримували РАЙ сукупна частота народжуваності протягом 14-річного періоду спостереження була подібною між групами, які отримувала РАЙ, і які не отримували такої терапії. Автори дійсно виявили, що в крайніх вікових межах рівень народжуваності був нижчим у групі, яка піддавалася РАЙ-терапії, але дані не досягли статистичної значущості [67]. Попереднє, значно масштабніше дослідження Каліфорнійського реєстру, яке включало 18 850 жінок, також не продемонструвало впливу РАЙ – терпії на народжуваність серед фертильних жінок. Проте, в аналізі підгруп вказав, що жінки у віковій групі 35-39 років зазнали негативного впливу та мали 16,3 живонароджених на 1000 жінок у групі, яка не була піддана опроміненню проти 11,5 живонароджених на 1000 жінок у групі, що зазнала РАЙ ($p < 0,01$) [331]. Серед ній час до народження живими був на 8,4 місяця довшим у групі, яка отримувала РАЙ [331].

Нарешті, одне дослідження нещодавно проспективно вивчало вплив РАЙ на чоловіків. За 24 чоловіками в середньому 36 років визначали ФСГ, інгібін В і аналізи сперми після отримання в середньому 100 мКі РАЙ для лікування раку щитоподібної залози в умовах відміни гормонів щитоподібної залози [86]. ФСГ підвищився через 3 місяці, а потім частково відновився через 13 місяців після лікування, інгібін В знизився через 3 місяці, а потім частково відновився через 13 місяців після лікування, тоді як кількість сперматозоїдів знизилася через 3 місяці, але повністю відновилася через 13 місяців. Нова знахідка полягає в демонстрації частих хромосомних аномалій сперми, головним чином анеуплоїдії. Рівень їх збільшився з 3,2 до 4,8% через 3 місяці після РАЙ. Через 13 місяців показник дещо покращився до 3,7%, але він залишався вищим за вихідний рівень ($p = 0,01$) [86].

Ці три нові проспективні дослідження проливають нове світло на потенційні репродуктивні ризики через вплив радіоактивного йоду на резерв яєчників і хромосомні аномалії в спермі, що вимагає подальшого дослідження у більших когортах**.**

Таким чином, враховуючи тривалість консервативної терапії та високу ймовірність розвитку рецидиву захворювання, особливо під час вагітності, можливо, слід розуміти особливості індивідуального гормонального гомеостазу жіночого організма задля проведення правильного вибору між радикальним методам лікування та консервативним, щоб планувати безпечне настання та перебіг вагітності. Питання про найкращий метод лікування ХГ при плануванні жінкою вагітності або лікування безплідності за допомогою методів ДРТ є надзвичайно важливим і підлягає подальшого дослідження.

1.6 Допоміжні репродуктивні технології у жінок із тиреоїдною дисфункцією

Ефективне відновлення репродуктивної функції на сучасному етапі розвитку медицини практично неможливе без використання методів ДРТ, які дозволяють подолати різні форми безпліддя [8, 15, 52, 54, 56]. Однак не існує єдиної точки зору про вплив цих методів на функцію ЩЗ у нормі та при її патології. Саме тому безпечність ДРТ стала невід’ємною складовою уваги науківців до лікування безпліддя у жінок із тиреоїдною дисфункцією. Дослідники вважають що жінки з антитілами до гормонів щитоподібної залози складають групу ризику щодо ускладенень при застосувангні різних методик стимуляції овуляції при ДРТ [15, 157]. Це пояснюється тим, що застосування методик суперовуляції несуть вищий ризик розвитку гіпотиреозу після стимуляції яєчників. Викликає живу дискусію питання про те, чи наявність антитіл за відсутності дисфункції щитоподібної залози, негативно впливає на результат ДРТ, чи ні, досі залишається суперечливим [190]. Авторами вказується на незрозумілу до кінця роль левотироксину (L-T4) у покращенні фертильності та успіху ДРТ у еутиреоїдних жінок з АІТ за [87].

Маркерами, за якими оцінюється успішність допоміжних репродуктивних технологій виступають оваріальний резерв (ОР), функціональний оваріальний резерв (ФОР). Термін оваріальний резерв (ОР), тобто повний фолікульний пул і, головним чином, функціональний оваріальний резерв (ФОР) (кількість дозріваючих зростаючих фолікулів після рекрутування), виражає репродуктивний потенціал жінки [234]. Багато досліджень присв'ячено вивченню впливу ФОР на ОР у жінок із аутоімунним тиреоїдитом шляхом оцінки рівнів базального ФСГ, кількості антральних фолікулів (АФ) і концентрації антимюллерового гормону (АМГ). Так Ozalp та співавт. дослідили у 30 пацієнток підліткового віку з АІТ (автоімунний тиреоїдит) рівень АМГ, та зрівняли його показник із з контрольною групою здорових дівчат. Авторами встановлено, що сироватковий АМГ у дівчат з АІТ негативно корелював із ТТГ (титеотропним гормоном), але не з рівнями АТПО (антитілами до тироперoксидази) або Ат-Тг (антитіла до тіреотропного гормона) [234]. У роботі O. Pirgon та співавтори (2021) основної групи пацієнток з вперше встановленим діагнозом АІТ, відзначили нормальний резерв яєчників на основі вимірювань АМГ, інгібіну В, ФСГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, естрадіолу та АФ [245]. Bahri S. та співавтори (2021), провівши дослідження випадок – контроль серед 775 жінок репродуктивного віку без будь-якої дисфункції щитоподібної залози чи яєчників з рівнями АМГ у нижньому квартилі для віку, відзначили вищі рівні АТПО, тоді як не було статистично значущої різниці у жінок з АМГ у вищих квартилях. Автори прийшли заключення, що присутність високих титрів АТПО навіть без біохімічно діагностованого гормонального дисбалансу щитоподібної залози у жінок, призводить до зниження АМГ до нижньої межі норми. 12-ти річне їх спостереження за Т4 (тироксином) у вищеозначених жінок, відзначило його зниження в усіх квартилях, тоді як АТПО збільшився лише у жінок з АМГ у нижньому квартилі [77].

Інше дослідження, в якому брали участь 108 пацієнток з еутиреоїдним АІТ на тлі регулярних менструальних цикллів , які отримували або не

отримували L-тироксин, свідчить про нижчі рівні АМГ у пацієнтів з АІТ порівняно зі здоровими жінками відповідного віку [235]. Автори приходять висновку, що АТПО є одним із найважливіших чинників, які визначають кінцеві результати ДРТ, оскільки воно може впливати на відповідь яєчників на протоколи стимуляції овуляції. Дійсно, у 288 безплідних жінок (55 з еутиреоїдом з АІТ і 233 без), які пройшли свою першу процедуру ДРТ, більш високі рівні АМГ були пов'язані з кращим результатом настання вагітності, що відображено співвідношенням естрадіол/рекомбінантний ФСГ (E2/rFSH) і кількістю ооцитів, досягненням метафази II (ооцити II порядку). Жінки з АІТ мали нижчий АМГ і вищі рівні ФСГ порівняно з негативним АІТ, але гірший результат суперовуляції спостерігався у жінок з АІТ та вищим рівнем АМГ. Таким чином, незважаючи на те, що зниження ОР погіршує результат ХГл незалежно від наявності АІТ, останній знижує здатність яєчників до овуляції навіть при збереженому ОР [197]. Цими ж авторами при дослідження 262 жінок, які проходили ДРТ на тлі АІТ та показниками ТТГ нижче 2,5 мМО/л, відзначено кращу реакцію яєчників на стимуляцію овуляції, що проявлялося вищими рівнями естрадіолу в сироватці крові, вищим співвідношенням E2/rFSH і більшою кількістю ооцитів II порядку порівняно з тими, у кого рівень ТТГ >2,5 мМО/л [197].

У дослідженні за участю 1044 безплідних жінок, які підлягали ДРТ, рівні ТТГ, АТПО і Ат-Тг були порівняні між пацієнтками зі зміненим оваріальним резервом відповідно до рівнів АМГ. Після виключення генетичних чинників низького ОР, автори відзначили позитивний зв'язок між високим АТПО та низьким оваріальним резервом, що вказує безпосередній вплив АТПО на формування ідіопатичного безпліддя [95].

У дослідженні M. Korevaar та співавторів (2018), до якого були включені 436 жінок з безпліддям, автори дійшли висновку, що функція щитоподібної залози або АТПО-позитивний статус жінки не були пов'язані з кількістю АФ, тоді як Ат-Тг позитивний статус був пов'язаний з вищими показни-

ками АФ. Однак серед жінок зі зниженим оваріальним резервом або нез'ясованим безпліддям, саме АТПО, а не Ат-Тг, та низький показник Т3вільн., асоціювалися з низькою кількістю АФ [177].

Дослідження вчених та їх результати з приводу гормонального впливу щитоподібної залози на фолікуло-ростову здатність при ДРТ іноді мають протилежний зміст. Прикладом цього є результати великого багатоцентрового дослідження, що включало 5 000 жінок, та не виявило відмінностей у поширеності АІТ серед жінок із безпліддям, а також явного або субклінічного гіпотиреозу у жінок з низьким, нормальним або високим резервом яєчників, та віко-асоційованими значеннями АМГ [247]. A. Weghofer та співавтори (2016), при обстеженні у 225 безплідних жінок ТТГ <3,0 мМО/л відзначили вищі рівні АМГ порівняно з тими, у кого ТТГ ≥3,0 мМО/л після поправки на аутоімунну функцію щитоподібної залози та вік. Автори припускають, що функція щитоподібної залози, навіть у еутиреоїдному діапазоні, має більший вплив на функцію яєчників, ніж АІТ на оваріальний резерв [325].

Аналіз літературних джерел сьогодення висвітлює зацікавленість науковців у пошук потенційного зв'язку АІТ та результатів ДРТ при безплідді. Прикладом цього є недавнє дослідження S. Medenica та співавторів, з участю 52 жінок, підтвердило зв'язок між антитиреоїдними антитілами у фолікулярній рідині та результатом ДРТ. Повідомляється про існування статистично значущої кореляції між рівнями АТПО і Ат-Тг у сироватці крові та фолікулярній рідині. Частота настання вагітності на один ініційований цикл і на цикл перенесення ембріона була нижчою у жінок з АІТ, що свідчить про негативний вплив на розвиток ембріона після імплантації [206]. Хоча лише у трьох пацієнтів імуноцитохімічним методом було продемонстровано тиреоїдну пероксидазу в клітинах гранульозного накопичення фолікула яєчника людини, це підтверджує гіпотезу про те, що АТПО може націлюватися на свій антиген безпосередньо на рівні яєчника [216].

Оцінка функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдно- яєчникової систем при проведенні програм ЕКЗ та переносу ембріона (ПЕ) важлива для

того, щоб, з одного боку, оцінити вплив контрольованої стимуляції суперовуляції [3] та подальшої гормональної підтримки на функціонування ЩЗ в нормі та при різних варіантах тиреоїдної патології [24], а з іншого – проаналізувати вплив патології ЩЗ на ефективність та результати програм ДРТ [38].

На сьогодні в літературі широко обговорюється особливість реакції ЩЗ жінок при введенні агоніста гонадотропін-рилізинг-гормону тривалої дії (GnRH-a) на функцію щитоподібної залози у пацієнтів з еутиреоїдом, при процедурах екстракорпорального запліднення (ЕКО)/інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів під час перенесення ембріона (ПЕ), та змін тиреотропного гормону (ТТГ) під час контрольованої стимуляції яєчників (КОС). Du Yuan-Jie та співавтори (2019), повідомляють про результати протоколу КОС із введенням агоніста гонадотропін-рилізинг-гормону тривалої дії (GnRH-a) був обраний протокол Long GnRH-a. 207 пацієнток із еутиреозом були розділені на дві групи на основі базального рівня ТТГ у сироватці: група А з 0,35 мМО/л **<** ТТГ<2,5мМО/л (n=137) і група В з 2,5 мМО/л ≤ ТТГ<4,5мМО/л (n=70). Сироватковий ТТГ досліджували в 6 часових точках: перед COS (2-5 днів менструального циклу, перед ін'єкцією GnRH-a), на 1, 5 дні введення Gn і в день введення хоріонічного гонадотропіну людини (ХГл), та через 14 і 28 днів після трансплантації. До оцінки ефективності включалися визначення показника сироваткового ТТГ, настання клінічної вагітності, аборт. У результаті дослідники відзначили: значення ТТГ у сироватці крові було суттєво ($p<0,05$) підвищено після ін'єкції GnRH-a тривалої дії у всіх пацієнток. Обидві групи мали значне ($p<0,05$) підвищення рівня ТТГ у сироватці після ін'єкції GnRH-a тривалої дії. Рівень ТТГ був підвищений у 131 (63,3%) пацієнтки після ін'єкції GnRH-a, з них у двадцяти (9,7%) був субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ понад 4,5 мМО/л. У інших 76 (36,7%) хворих був знижений ТТГ. У групі А у 79 (57,7%) хворих виявлено підвищення ТТГ, у т. ч. у 3 пацієнтів (2,2%) з одночасним підвищенням АТПО та у 4 (2,9%) з діагнозом субклінічного гіпотиреозу з рівнем ТТГ понад 4,5 мМО/л, у решти 58 (42,3%)

пацієнток мав місце знижений ТТГ. У групі Б 52 (74, У 3%) пацієнтки виявлено підвищення рівня ТТГ, у т. ч. у 13 (18,6%) пацієнтів з підвищеним рівнем АТПО та у 16 (22,9%) з діагнозом субклінічний гіпотиреоз із рівнем ТТГ понад 4,5 мМО/л, у решти 18 (25,7%) пацієнтів – зниження ТТГ у одного пацієнта з діагнозом субклінічний гіпертиреоз. У групі Б була значно більша частка пацієнтів із підвищеним рівнем ТТГ у сироватці, ніж у групі А ($p<0,05$). Порівняно з початковим рівнем рівень ТТГ у сироватці різко підвищувався та досяг пікового рівня в день введення ХГЛ у всіх пацієнтів. Групи А та Б мали подібні тенденції змін. Пацієнтки в групі А мали значно ($p<0,05$) більш високу клінічну частоту вагітності, ніж у групі Б. Значної ($p<0,05$) різниці в частоті абортів між двома групами не спостерігалося. У 9% пацієнтів діагностовано субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ понад 4,5 мМО/л, у решти 18 (25,7%) пацієнтів було знижено ТТГ, у одного пацієнта діагностовано субклінічний гіпертиреоз. У групі Б була значно більша частка пацієнтів із підвищеним рівнем ТТГ у сироватці, ніж у групі А ($p<0,05$). Порівняно з початковим рівнем рівень ТТГ у сироватці різко підвищувався та досяг пікового рівня в день ХГЛ у всіх пацієнтів. Групи А та Б мали подібні тенденції зміни. Пацієнтки в групі А мали значно ($p<0,05$) більш високу клінічну частоту вагітності, ніж у групі Б. Значної ($p<0,05$) різниці в частоті абортів між двома групами не спостерігалося. У групі В була значно більша частка пацієнтів із підвищеним рівнем ТТГ у сироватці, ніж у групі А ($p<0,05$). Порівняно з початковим рівнем рівень ТТГ у сироватці різко підвищувався та досяг пікового рівня в день ХГЛ у всіх пацієнтів. Групи А та В мали подібні тенденції зміни. Базуючись на вищевказаному, автори приходять висновку, що GnRH-a може значно підвищувати рівень ТТГ у сироватці крові з можливим розвитком субклінічної дисфункції щитоподібної залози. Безплідні пацієнти з сироватковим рівнем ТТГ > 2,5 мМО/л більш сприйнятливі до GnRH-a, тоді як пацієнти з базальним ТТГ менше 2,5 мМО/л можуть отримати більш високу клінічну частоту вагітності під час ЕКЗ/ІКСІ [120].

Не залишається поза увагою питання безпечності роботи щитоподібної залози, (значення ТТГ), за наявності аутоімунітету щитоподібної залози (антитіла до щитоподібної залози) в циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). Стимуляція функції яєчників, яка є невід'ємним етапом ДРТ, призводить до підвищення рівнів естрогенів та ТЗГ і може впливати на функцію ЩЗ. Гіперестрогенія за рахунок низки компенсаторних механізмів (підвищення синтезу тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці, зв'язування додаткової кількості вільних тиреоїдних гормонів і, як наслідок, зниження рівня останніх) призводить до підвищення рівня ТТГ. B. Werghofer та співавтори (2015) припустили, що ця закономірність може відбиватися на результатах програм ЕКЗ [325]. Науківці провели дослідження, в якому оцінили взаємозв'язок між рівнями ТТГ і якістю ембріонів у жінок з еутиреоїдним станом тазниженим оваріальним резервом у жінок, які проходили ЕКЗ. Середній вік досліджуваних становив 39,9±4,6 років. Оцінено якість 431 ембріонів з 98 перших циклів ЕКЗ відповідно до рівня ТТГ (з пороговим значенням 2,5 мкМО/мл), а також щодо наявності та відсутності тиреоїдних аутоантитіл. Середній рівень антимюллерова гормону (АМГ) становив 0,8±0,8 нг/мл, а середній рівень ТТГ становив 1,8±0,9 мкМО/мл. Порівняна якість ембріонів спостерігалася у жінок з ТТГ≤ і >2,5 мкМО/мл. Антитіла до АТПО суттєво впливали на якість ембріонів у жінок із низько-нормальними рівнями ТТГ (p=0,045). У жінок із високо-нормальним рівнем ТТГ, підвищення ТТГ мало негативний вплив на якість ембріона (p=0,027), що корелювало з погіршенням якостей ембріонів у жінок із АТПО(p=0,057). Автори прийшли висновку, що антитіла до тиреопероксидази впливають на якість ембріона в еутиреоїдних жінок із низько-нормальним ТТГ≤2,5 мкМО/мл. У жінок із високо-нормальним рівнем ТТГ підвищення рівня ТТГ та АТПО погіршують якість ембріона. Ці результати свідчать про те, що негативний вплив аутоімунітету щитоподібної залози стає очевидним, коли функція гормонів [325].

Багато досліджень присвячені вивченню поширеності АІТ у безплідних жінок. Дослідження неоднорідні за дизайном, розміром вибірки, суб'єктами

(жінки з різними причинами безпліддя або з вибраною причиною) та контролем (невідібрані, фертильні відповідного віку, здорові невагітні) і для різних методів аналізу на аутоантитіла. У дослідженнях, опублікованих до початку 2000-х років, поширеність АІТ у безплідних жінок коливалася від 6,8 до 14,5%, але без істотних відмінностей порівняно з контрольною групою [182, 269]. Лише в двох дослідженнях поширеність була вищою, ніж у контрольній популяції, у жінок з ановуляцією (26%), у жінок з ідіопатичним безпліддям і, переважно, з ендометріозом (30%) порівняно з невідібраною популяцією [158, 162]. Проте, об'єднавши результати досліджень, поширеність АІТ серед жінок, які відвідують клініки лікування безпліддя, оцінюється вищою порівняно із загальною популяцією з відносним ризиком 2,1 [251].

У деяких дослідженнях повідомлялося про поширеність АІТ у безплідних жінок від 13 до 19% [175, 192, 273]. У великому обсерваційному когортному дослідженні, яке включало 19 213 жінок з анамнезом викидня або безпліддя, на прегравідарному етапі, АТПО було виявлялися у 9,5%при відсутності клініки дисфункції щитоподібної залози [111]. АІТ був виявлений у 5,9% жінок під час першої внутрішньоматкової інсемінації [140], та у 25% жінок, які проходили ДРТ [310]. Вторинний аналіз даних двох багатоцентрових, рандомізованих, контрольованих досліджень показав, що 8,6% безплідних жінок мали АТПО [280]. В ряді досліджень, які стосувалися вивчення різниці поширеності АІТ між усією безплідною популяцією жінок та контрольною групою, більш висока поширеність спостерігалася у жінок із жіночими чинниками та, найвища, у жінок з ендометріозом (29%) [138, 188, 249, 252, 253]. Аналогічні дані отримані й іншими науківцями з проблеми безпліддя [3, 13, 14, 17, 22, 32, 40]. Цей зв'язок не був підтверджений у дослідженні проведеному C.A. Petta та співавтори (2007) показали високі титри АТПО у 14,9% жінок з ендометріозом і у 22,2% контрольної групи [243]. Також повідомлялося про підвищену поширеність АІТ у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Пацієнтки з СПКЯ мали вищий

середній рівень ТТГ і більшу частоту рівнів ТТГ вище верхньої межі норми [158]. J.J. Kim, та співавтори (2020), провівши дослідження за участю 210 жінок із СПКЯ та 343 жінок відповідного віку контрольної групи: не виявили відмінностей у поширеності АТПО та/або змін щитоподібної залози при УЗД між пацієнтками з АІТ та контрольною групою (4,8 та 7,6% і 9,3 і 12,3% відповідно), але жінки з АІТ показали значно вищі показники ожиріння та інсулінорезистентності, ніж ті, хто не мав антитіл [170].

У мета-аналізі E. van den Boogaard та співавторів (2016), що об'єднував чотири дослідження, АІТ був більш поширеним у еутиреоїдних жінок з ідіопатичним безпліддям із співвідношенням шансів 1,5 [315]. У інших дослідженнях показано більш високу поширеність АІТ у безплідних пацієнток з АТ-Тг [309, 310, 311, 317]. У 436 жінок, які відвідували репродуктивний центр, АТПО і Ат-Тг були виявлені у 10,6% і 9,2% відповідно [177].

Інтерес вчених викликає можливість впливу АІТ на успіх лікування безпліддя. Як відомо підготовчим етапом до лікування жіночого безпліддя є виявлення причини ановуляції, індукція овуляції у жінок з овуляторною дисфункцією; ендоскопічні або хірургічні процедури для лікування непрохідності труб або ендометріозу. Внутрішньоматкова інсемінація (ВМІ) донорською або партнерською спермою є лікуванням першої лінії в парах з нез'ясовним безпліддям, цервікальним фактором безпліддя та чоловічим безпліддям. Якщо всі ці підходи не дають результатів, показано ЕКЗ. ДРТ включає як *in vitro*-запліднення (ЕКЗ) та інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми (ІКСІ). Основними показниками успішності ДРТ є частка клінічно вагітних жінок і частка жінок, які перенесли викидень. Результати ДРТ додатково оцінюються на кожному етапі, починаючи від відповіді яєчників на контрольовану гіперстимуляцію яєчників (КГСЯ), кількості отриманих ооцитів (КОО) і далі до рівня запліднення (РЗ) і рівня імплантації (РІм). Найбільш релевантним результатом є частота настання вагітності (ЧВ) і, краще, частота клінічної вагітності (КВ). Вагітність справді можна визначити як біохімічну (тобто

тимчасове підвищення концентрації ХГЧ) або клінічну (утворення гестаційного мішка та серцебиття плода), а результат можна визначити як живонароджуваність, викидень, частота невиношування (НВ), або з передчасними пологами (ПП). Також інтерес представляють дитячі/неонатальні ускладнення, серед яких, насамперед, низька вага при народженні (НВН).

Аналіз літературних джерел які були присвячені оцінці впливу АІТ на результати ДРТ *in vitro* та *in vivo* демонструє неоднозначність думок вчених з цього питання. Дослідження відрізняються розміром вибірки, дизайном, причинами безпліддя та типом ДРТ, граничним рівнем ТТГ, який використовується для визначення еутиреозу, а також кінцевими точками оцінки ефективності [326]. За даними A. Andrisani та співавторів (2018), яке стосувалося ретроспективної оцінки 123 жінок з еутиреоїдним станом з/без АІТ, які проходили ДРТ, зазначено, що якість ембріона була значно погіршена у жінок із клінічно незначними рівнями аутоантитіл, тоді як не було виявлено відмінностей у АМГ, ФСГ та кількості ооцитів, відібраних і запліднених та у частоті успішностей імплантації та частоті прогресуючих вагітності [68]. У інших проспективних когортних дослідженнях співставлення рівня живонароджування і невиношування у жінок з еутиреозом, які проходили IVF/ICSI, не спостерігалося відмінностей у частоті настання вагітності, але жінки з АІТ мали втричі вищий ризик викидня [252]. У дослідженні R. Negro та співавторів (2015), жодних відмінностей у частоті настання вагітності не спостерігалося між 412 жінками з негативним АТПО і 72 жінками з позитивним АТПО, які були випадковим чином розподілені для прийому L-T4 або плацебо. Тим не менш, у жінок, які не отримували лікування L-T4, спостерігався подвійний ризик викидня. Ризик викидня не зменшувався лікуванням L-T4 у АТПО позитивних жінок. Це пов’язує викидень з аномальною імунною відповіддю, а не з подальшою легкою недостатністю щитоподібної залози [225]. Крім того, у проспективному дослідженні за участю 590 безплідних жінок з гіпотиреозом, які отримували L-T4 для підтримки рівня ТТГ нижче

2,5 мкМО/мл, вищий титр АТПО був одним із чинників ризику викидня після IVF/ICSI, незважаючи на відповідне лікування [157]. Серед 194 жінок з еутиреоїдним станом, яким проводили ЕКЗ, 60 із АТПО/Ат-Тг продемонстрували нижчу клінічну вагітність і рівень народжуваності живих дітей у порівнянні з контрольною групою. Ці ж параметри були покращені у 30 жінок з позитивними антитиреоїдними антитілами, які отримували преднізон [189]. Навпаки, у 416 жінок з еутиреоїдним станом не спостерігалося відмінностей у частоті вагітності та пологів між жінками з та без АТПО. Однак жінки з АТПО, які не завагітніли, або мали викидень, мали високо-нормальний рівень ТТГ порівняно з тими, хто народжував, і порівняно з жінками без АТПО [224]. У дослідженні, в якому взяли участь 2406 жінок, аналіз кумулятивних пологів не показав відмінностей між позитивними та негативними АІТ жінками після 6 циклів ЕКЗ/ІКСІ [312]. Крім того, у більш пізніх дослідженнях не спостерігалося впливу АТПО і Ат-Тг на НВ та результати ДРТ *in vitro*, такі як фолікулярний ріст і якість ембріона [97, 193]. У 584 жінок, які проходили ЕКЗ/ІКСІ з ТТГ від 0,45 до 4,5 мкМО/мл, NOR, показники фолікулярного росту, частота настання вагітності не відрізнялися між АІТ позитивним і АІТ негативним. Аналіз підгруп лише для пацієнтів із первинним безпліддям показав статистично значуще нижчу серцево-легеневу реакцію у позитивних АІТ порівняно з АІТ негативними [140].

K.A. Toulis та співавтори (2010) на основі мета-аналізу повідомляють про суперечливі результати проспективних досліджень, в яких проаналізовані дані 1098 жінок з зниженою фертильністю, які пройшли ЕКЗ. Автори відзначають високий ризик викидня у жінок з еутиреоїдним стаїном після ДРТ без суттєвої різниці в передчасних пологах чи живонароджуваності [304]. Порівнянні результати були отримані в подальшому дослідженні, яке показало, що АІТ підвищує ризик НВ, але не впливає на імплантацію та клінічну частоту вагітності. Ефект зберігався після метарегресійного аналізу віку та рівнів ТТГ у сироватці крові, хоча автори не виключають можливих модифікуючих

ефектів цих двох змінних [89]. Більш недавній метааналіз, що включає 14 досліджень, проведених у жінок із еутиреоїдним АІТ, не показав відмінностей у *in vitro* та результати ДРТ *in vivo* (частота клінічних вагітностей, НВ, живонароджуваність, кількість отриманих ембріонів, кількість перенесених перенесених ембріонів) ні для віку матері, ні для рівнів ТТГ порівняно з жінками без АІТ [317]. Автори [248] пояснюють неспівпадання цих результатів із різницею в дизайні дослідження, у пороговому значенні ТТГ, який використовується для визначення еутиреозу, а також у протоколах індукції овуляції. Вплив рівня ТТГ до зачаття на результати ДРТ був предметом іншого мета-аналізу. Дослідження показало, що коли межове значення ТТГ було встановлено на рівні 2,5 мМО/л, не спостерігалося суттєвих відмінностей у результатах, пов'язаних з ДРТ, між пацієнтами з СГ та здоровими жінками. Навпаки, існував підвищений ризик НВ у жінок із СГ, коли використовувалося порогове значення ТТГ 3,5-5,0 мМО/л [341].

Щодо досліджень процедури ДРТ, деякі дослідники показали, що АІТ не впливав на результат ІКСІ. Дійсно, в останні роки ІКСІ став найпопулярнішим методом інсемінації в усьому світі. У мета-аналізі досліджень, які включали 1855 циклів ІКСІ, жінки з та без АІТ, не відрізняючись за віком, мали порівняльні показники клінічних вагітностей, НВ та живонародження. Автори припускають, що наявність АІТ може стати новим показанням для ІКСІ, незалежно від причини безпліддя, оскільки це може подолати згубний вплив аутоімунітету на запліднення та якість ембріона [249, 250]. Аналіз попередніх спостережень виявив, що ІКСІ, яке не потребує взаємодії між сперматозоїдом і блискучою оболонкою, призвело до подібного результату у жінок з або без АІТ, які проходили ДРТ з приводу чоловічого безпліддя [297]. Отримані дані є досить обнадійливими для подолання безпліддя у жінок із аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

В іншому когортному дослідженні з участю 3143 пацієнтки, не спостерігалося суттєвих відмінностей в результатах (НВ, живонароджуваності, пов-

торних викиднів) після внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ) в еутиреоїдних жінок із – та без АІТ. Також при порівнянні підгруп відповідно до рівня ТТГ (ТТГ ≥2,5 мМО/л порівняно з ТТГ <2,5 мМО/л) [312]. Цей останній висновок було підтверджено в дослідженні, в якому взяли участь 726 жінок з еутиреоїдним станом, які проходили ВМІ з приводу безпліддя неясного генезу. У цьому дослідженні порівнювали характеристики циклу та результати вагітності (настання клінічної вагітності, НВ, живонароджуваності) пацієнток із рівнем ТТГ у сироватці крові від 0,3-2,5 мМО/л до 2,5-4,5 мМО/л, і жодних статистично значущих відмінностей виявити не вдалося [164].

Незважаючи на вдосконалення протоколів стимуляції та ембріологічної допомоги, ефективність програми ЕКЗ все ще залишається низькою. Причини невдач ДРТ більшою мірою пов’язують із порушеннями імплантації [150], у зв’язку з чим продовжується пошук універсальних маркерів рецептивності ендометрію та методів, здатних покращити імплантацію [105, 315].

Важливим у оптимізації результатів ранньої гестації для пацієнток із тиреоїдною дисфункцією є стан ендометрія [11, 27, 35, 36]. За даними дослідників із проблеми, в ендометрії присутні фактори транскрипції тироглобуліну, що, можливо, відбивається на локальному виробленні тироксину. З іншого боку, їх наявність робить ендометрій сприйнятливим до дії антитиреоїдних антитіл. Необхідно також врахувати, що рецептори до ТТГ та тиреоїдних гормонів присутні у фізіологічних умовах в ендометрії у жінок та вираженість їхньої експресії безпосередньо залежить від фази менструального циклу [54, 59]. Виходячи з цього, висувалися теорії про те, що в умовах зниженого рівня тиреоїдних гормонів може порушуватися проліферація ендометрію, фазова трансформація та, як наслідок, імплантація ембріона, що призводить до раннього розвитку бластоцисти [168, 194]. Можливо, що антитіла до тканини щитоподібної залози мають прямий ембріотоксичний вплив на трофобласт, обмежуючи його інвазію та перешкоджаючи нормальному розвитку плода [71]. Однак роботи про вплив змін рівнів тиреоїдних гормонів на ендометрій тлі

індукованого циклу і в ранні терміни вагітності після ДРТ поодинокі, а їх результати суперечливі. Разом з тим, контроль функціонального стану ЩЗ на тлі індукованого циклу може бути ключовим для прогнозу ефективності ЕКО та ПЕ, перебігу та наслідків ІВ, особливо у жінок з АІТ.

Успішна імплантація ембріона (як при спонтанній, так і при індукованій вагітності), як відомо, залежить від збалансованості в період вікна імплантації клітинних, молекулярних і гормональних механізмів, що включають адекватне формування піноподій в ендометрії; достатній рівень естрогенів і прогестерону у поєднанні з активністю їх рецепторів, молекул адгезії (інтегринів, селектинів, кадгеринів, міжклітинних молекул адгезії ICAM-1, муцинів), цитокінів (лейкемія інгібуючого фактора (LIF), IL-1, IL-1, та ростових факторів (TNF, TGF, EGF), IFN-a, простагландинів [92, 135, 176, 217, 228].

У роботах багатьох дослідників вказується на порушення імплантаційних процесів у жінок із АІТ [4, 6]. Циркулюючі АТ-ТГ і АТПО в даний час вважаються серологічними ознаками для встановлення діагнозу АІТ у людей. Дослідження показали, що 10,5% жінок з повторною невдалою імплантацією були позитивними на АІТ [265]. Тиреоїдит Хашимото добре відомий як основний фактор, сприяючий маніфестації аутоімунного гіпертиреозу. Хвороба Хашимото зазвичай характеризується безболісним збільшенням щитоподібної залози та гіпотиреозом із низьким рівнем трийодтироніну та тироксин (Т3 і Т4 відповідно) і високим рівнем ТТГ. Однак можливі різні клінічні прояви, в тому числі порушення роботи фолікулів щитоподібної залози, що може призвести до вивільнення гормонів щитоподібної залози, викликаючи транзиторний тиреотоксикоз [16, 18, 26, 29].

Широко дискутується вплив аутоімунних захворювань шитовидної жалози на імплантаційний потенціал ендометрія. Деякі дослідження показали, що аутоімунітет і спричинена ним зміна функціональної спроможності щитоподібної залози, спричиняє патологічну імплантацію [244]. Інші дослідники з проблеми свідчить про те, що втрата вагітності вище у жінок,

позитивних на АТ-ТГ і АТПО, незалежно від функціонального статусу їх щитоподібної залози [256]. У дослідженні C. Huang та співавторів (2015) повідомлялося, що у еутіреоїдних пацієнтів з високим рівнем АТ-ТГ і АТПО в сироватці крові спостерігалося порушення імплантації ембріона [154]. Навпаки, M. Karacan та співавтори (2013), вказують, що саме при еутиреозі АІТ не впливає на імплантацію ембріона [165]. Дослідження у цьому аспекті вивчення впливу антитіл на стан ендометрія у жінок із аутоімунними захворюваннями ЩЗ тривають. Що стосується експериментальних робіт на тваринах для виявлення впливу еутиреоїдної ГТ на події імплантації ембріона їх кількість обмежена.

Z. Wu та співавтори (2019), повідомляють про АТ-індукований тиреоїдит у сприйнятливих мишах для вивчення патогенезу та терапії териоідиту Хашимото [330]. За їх даними у мишей з гіпертиреозом спостерігалася внутрішньотиреоїдна інфільтрація моноцитами та підвищений рівень аутоантитіл до щитоподібної залози у сироватці крові без дисфункції щитоподібної залози, що визначається як аналог еутиреоїдного гіпертиреозу у людей. Еутиреоїдний ГТ призводив до невдачі імплантації, меншої кількості піноподій ендометрія, уповільнення дозрівання піноподій та інгібування експресії маркерів рецептивності: рецептора естрогену α (ERα), інтегрину β3, фактора інгібування лейкемії (LIF) та MI-1. Цікаво, що, незважаючи на цю скомпрометовану відповідь рецептивності ендометрію, не було виявлено статистичних відмінностей у рівні естрадіолу чи прогестерону у сироватці між групами. Автори роблять висновок, що результати вперше вказують на те, що ГТ індукує нерецептивне середовище ендометрію в еутиреоїдному стані, що може лежати в основі несприятливого впливу ГТ на імплантацію ембріона [37, 330].

Іншою проблемою, яка має неабиякий негативний вплив на здатність до дітонародження у жінок є ендометріоз. Його визначають як естрогензалежне захворювання, що характеризується наявністю тканини ендометрію поза порожниною матки, насамперед у черевній порожнині та яєчниках [13, 22, 32, 345].

Дисфункційні захворювання щитоподібної залози призводять до прогестеронової недостатності, а в поєднанні із ендометріозом, можливо, і до недостатньої чутливості до прогестерону [43, 59]. Разом ці стани порушують процеси децидуалізації ендометрія, як однієї із ланок успішної імплантації. Адже основним типом клітин децидуальної оболонки є стромальні клітини матки. Стромальне диференціювання та ангіогенез під час децидуалізації необхідні для встановлення та підтримки вагітності [295, 339]. Макрофаги, лімфоцити та децидуальні лейкоцити також відіграють важливу роль під час децидуалізації. Як вказують дослідники [288], децидуальні лейкоцити не лише відіграють роль у забезпеченні материнської імунної толерантності, вони також сприяють ремоделюванню децидуальної оболонки під час вагітності. Серед цих лейкоцитів маткові природні кілери (uNK) найбільш залучені до материнської імунної толерантності (70% децидуальних імунних клітин). Вони присутні в ендометрії людини протягом усього циклу та активуються та різко збільшуються під час децидуалізації [106]. Їх багато навколо спіральних артерій, ендометріальних залоз і поруч із зародком, що росте, що важливо для підтримки материнського кровопостачання [266].

Репродуктологи зазначають, що імунна дисфункція, зміни молекул адгезії, проліферація клітин та апоптоз, які супроводжують ендометріоз та аденоміоз, можуть призводити до ранніх імплантаційних втрат при ЕКЗ [83]. Можливо, причина несприятливих наслідків ДРТ у жінок з АТ-ЩЗ та ендометріозом пов’язана з впливом антитіл на кількість та якість ооцитів та ембріонів, оскільки є думка, що деякі випадки передчасного виснаження яєчників є прямим результатом аутоімунно-опосередкованого ушкодження яєчників [5, 7, 33, 81, 84].

Аналіз літературних джерел щодо визначення з важливих шляхів регуляції апоптозу в ооцитах та доімплантаційних ембріонах, пов’язаний з функціонуванням системи Fas-peuenTop(Fas)/FasHraHfl(Fas-L) [41, 261]. Fas являє собою трансмембранний білок, присутній на клітинній поверхні, і зв’язування

його позаклітинного домену з білком, відомим як Fas-L і що експресується на поверхні інших клітин, індукує апоптоз у клітинах, що експресують Fas. Аномалії в системі Fas/Fas-L призводять до різних порушень через те, що не відбувається видалення клітин, які несприятливо впливають на гомеостаз, і які повинні бути еліміновані шляхом апоптозу. Або, навпаки, апоптоз розвивається у клітинах, які не запрограмовані на елімінацію. У процесі розвитку, або прогресування захворювань, що викликаються аномаліями системи Fas/Fas-ліганд, часто аномальні клітини, які експресують Fas або руйнують нормальні тканини або клітини, або аномально проліферують, викликаючи тим самим порушення в тканинах або клітинах, викликаючи різну патологію [261].

Можна припустити, що несприятливі наслідки ДРТ у жінок з АЗЩЗ можуть бути обумовлені посиленням апоптозу в ооцитах та ембріонах за рахунок впливу антитиреоїдних антитіл, проте подібні дослідження не проводились.

Одним з перспективних напрямів подальших досліджень може бути вивчення стану імунної системи у жінок з АТ-ЩЗ, вплив АТ-ЩЗ на імплантацію та рецептивність ендометрію, а також на яєчникову систему Fas/Fas-L та ембріологічні параметри в програмі ЕКЗ.

Жінки, які завагітніли в результаті застосування ДРТ складають групу ризику не тільки з огляду на застосування індукторів овуляції – препаратів для стимуляції дозрівання фолікулів при ановуляторній формі безпліддя та в програмах ДРТ [159], а й з позиції підвищеної частоти настання багатоплідної вагітності у 2-3 рази, що може слугувати причиною передчасних пологів, мимовільних викиднів та народження дітей із низькою масою тіла [159].

Небезпечність індукованих вагітностей полягає в одночасному зростанні кількох, а інколи багатьох фолікулів, що відповідно супроводжується утворенням безлічі жовтих тіл, секретуючих стероїдні гормони, концентрації яких у десятки разів перевищують фізіологічні [196, 260]. Підвищена секреція

статевих стероїдів зберігається тривалий час після відміни індуктора овуляції, що в ряді випадків призводить до істотної зміни гомеостазу в організмі жінки та розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) – ятрогенного ускладнення, в основі якого лежить неадекватна відповідь яєчників на екзогенне введення гонадотропінів. СГЯ характеризується широким як за спектром спектром біохімічних змін, так і клінічних проявів захворювання: вираженого збільшення розмірів яєчників з формуванням у них фолікулярних та лютеїнових кіст на тлі значного набряку строми [45, 47], збільшенням судинної проникності [46], масивним переходом рідкої частини крові з внутрішньосудинного в інтерстиціальний простір (так званий «третій простір») [44], що веде до гіповолемії, гемоконцентрації, гіпопротеїнемії, електролітного дисбалансу, розвитку асциту, гідротораксу, гідроперикарду, олігурії, гострої ниркової недостатності, тромбоемболічних ускладнень, респіраторного дистрес-синдрому дорослих [52]. При СГЯ відзначається, як правило, гіперестрогенія, хоча існують повідомлення про розвиток СГЯ за низького рівня естрадіолу [149]. Високий рівень статевих стероїдних гормонів може сприяти порушенню процесу імплантації та подальшого розвитку ембріона та призводити до мимовільного переривання вагітності, а також створює несприятливі умови для функціонування різних систем організму, у т. ч. для ЩЗ, що призводить до її гіперстимуляції [296]. Саме ці зміни в організмі жінки викликають інтерес дослідників до функціонування ЩЗ при СГЯ. Значне гормональне навантаження внаслідок гіперстимуляції яєчників та гормональної підтримки можуть впливати на метаболізм тиреоїдних гормонів та призводити до порушення функції ЩЗ, що у свою чергу може погіршити несприятливий перебіг вагітності та негативно позначитися на розвитку плода. Однак у літературі недостатньо даних про функціонування ЩЗ на тлі ІВ у жінок з нормальною функцією ЩЗ, а також при різних видах тиреоїдної патології.

Підсумовуючи вище вказане, автори приходять висновку, що хоча ДРТ є ідеальною моделлю для аналізу впливу АІТ на кожен етап репродуктивного

процесу порівняно зі спонтанним зачаттям, безліч змінних, присутніх у дослідженнях (вік, причини безпліддя, протоколи стимуляції яєчників, тип лікування ДРТ, рівні антитіл до щитоподібної залози, функція щитоподібної залози) ускладнюють успішність гравідарного процесу при АІТ [311, 323, 341].

1.7 Іноваційні підходи у лікуванні безпліддя у жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози

В останні десятиліття неодноразово робилися спроби терапевтичних втручань з метою покращення результатів ДРТ та зниження ризику викидня у жінок з АЗЩЗ, що базуються на згаданих вище гіпотезах, при цьому результати всіх досліджень, в яких вивчали вплив різних терапевтичних підходів у жінок з АТ-ЩЗ та повторними втратами вагітності [171, 185, 186, 190, 223, 230].

Наявність тиреоїдних аутоантитіл у еутиреоїдних жінок може призвести до різноманітних ускладнень, таких як викидні та прееклампсія [187, 207]. Жінки з гіпотиреозом мають підвищений ризик анемії, безпліддя та передчасних пологів. Самовільні аборти при тиреоїдній патології супроводжуються недостатньою гравідарною перебудовою ендометрія та наявністю хронічного ендометриту, імунних розладів у таких жінок [191, 205]. Вплив на репаративну здатність ендометрія викликає широкий інтерес репродуктологів та науківців [80].

На сьогодні широко дискутується введення збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) в ендометрій жінок для подолання його рефрактерності [30, 93, 142]. PRP-терапія нещодавно була визнана як кращий варіант лікування для цих пацієнтів [219]. PRP багата цитокінами та факторами росту (GFs), що, як припускають, мають певний регенеративний ефект на рівні пошкодженої тканини [113]. Крім того, через важливу роль цитокінів і GF у процесі ембріональної імплантації [61]. PRP – терапія стала «висхідною зіркою» у покращенні сприйнятливості ендометрія та його гравідарної перебудови [152, 169, 172, 335].

Іншим напрямком, який направлений на покращення репродуктивного здоровя у жінок із патологією щитоподібної залози вважається визначення її функціонального стану до настання вагітності, або у першому триместрі [9, 10, 12, 18, 19, 25, 31, 49, 50, 55, 58, 60, 173, 181, 199, 302].

Універсальний скринінг щитоподібної залози під час вагітності відповідає більшості критеріїв для корисної та економічно ефективної програми скринінгу, спрямованої на зменшення ускладнень у плода та матері, але це все ще предмет дискусій [299]. Незважаючи на суперечливі висновки досліджень щодо асоціації антитиреоїдних антитіл із безпліддям і несприятливим результатом після ДРТ, безплідні жінки складають відібрану групу пацієнтів, для яких конкретні рекомендації щодо скринінгу та лікування випливають із настанов. Відповідно до ДРТ, жінки з безпліддям або викиднями в анамнезі мають «високий ризик» розвитку дисфункції щитоподібної залози, і для них рекомендована концентрація ТТГ у сироватці крові, як тільки вагітність буде підтверджена рефлекторним вимірюванням АТПО, якщо ТТГ >2,5-10 мМО/л . Натомість жінки, які проходять ДРТ, відповідають критеріям універсального скринінгу ТТГ [65]. Відповідно до нещодавно опублікованих рекомендацій ЄТА, зокрема щодо ТТГ, Ат-Тг і АТПО слід вимірювати у жінок, які звертаються за медичною допомогою з приводу безпліддя. В документі вказується, що АТ-ТГ можна додавати до обстеження відповідно місцевих протоколів тоді, коли рівень ТТГ перевищує 2,5 мМО/л і АТПО відсутній [250]. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози, яке є корисним для обчислення об’єму залози [50], а також для виявлення ознак, сумісних з аутоімунним тиреоїдитом, не згадується в рекомендаціях (Американської тиреоїдної асоціації) АТА, тоді як Європейська тиреоїдна асоціація (ЄТА) [161] рекомендує проводити його, якщо ТТГ >2,5 мМО/л і АТПО є негативним. Що стосується лікування, немає дискусій щодо необхідності початку прийому L-T4 у жінок з явним гіпотиреозом, які проходять ДРТ або спонтанно завагітніли незалежно від рівня антитіл до щитоподібної залози. Для

АТА рішення про лікування жінок з ТТГ >2,5 і 10 мМО/л ґрунтується на рівні ТТГ і статусі АТПО. Лікування рекомендовано АТПО-позитивним жінкам, коли ТТГ перевищує 4 мМО/мл (якщо недоступні специфічні діапазони триместру), тоді як воно може розглядатися у АТПО-позитивних жінок з ТТГ >2,5-4,0 мМО/л і АТПО-негативних жінок. Як повідомляє АТА, для жінок з еутиреозом, які проходять лікування ДРТ призначає L-T4 у низькій початковій дозі 25-50 мкг «можна розглядати, враховуючи потенційні переваги порівняно з мінімальним ризиком»[147]. Дійсно, порогове значення ТТГ у 2,5 мМО/л все ще має значення для жінок, які проходять ДРТ, оскільки АТА стверджує, що розумно рекомендувати лікування будь-якого підвищення ТТГ понад 2,5 мМО/л перед процедурою. Навпаки, також у випадку ДРТ, на думку деяких авторів, рівень ТТГ 4 мМО/л є пороговим для лікування, оскільки L-T4, здається, підвищує живонародження лише тоді, коли ТТГ >4,0 мМО/л, а також беручи до уваги потенційний шкідливі наслідки надмірного лікування [148, 208, 310]. Рекомендації ЄТА рекомендують жінкам із сироватковим ТТГ >4,0 мМО/л, які планують ДРТ, лікувати L-T4 незалежно від їхнього статусу АТПО [161]. У жінок з АІТ і ТТГ >2,5<4 мМО/л лікування L -T4 у низькій початковій дозі 25-50 мкг ЛТ4 перед стимуляцією яєчників можна «почати в індивідуальному порядку», наприклад у жінок з повторними викиднями, у жінок старше 35 років при безплідді оваріального генезу [250, 324]. За даними ЄТА, лікування L-T4 жінок з АІТз рівнем 2,5<ТТГ<4,0 мМО/л може оптимізувати резерв яєчників і покращити якість ембріона, хоча остаточних доказів впливу на результат вагітності немає [161]. Кілька досліджень розглядали переваги L-T4 на результат АРТ у еутиреоїдних жінок з АІТ. В одному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД), згаданому раніше, на частоту настання вагітності не вплинула ні наявність АТПО, ні лікування L-T4. Еутиреоїдні жінки (ТТГ ≤2,5 мМО/л) з АІТ мали високий НВ, але лікування L-T4 не покращувало швидкість пологів [225]. Ці висновки були підтверджені нещодавнім великим РКД. Лікування L-T4, 25 мкг/день або 50-мкг/день відповідно до 2,5≤ТТГ

<2,5 мМО/л, відповідно, не зменшувало НВ або не підвищувало частки клінічних вагітностей і живонародження серед 600 китайських жінок з еутиреоїдним станом з АІТ, які проходили IVF [264]. У дослідженні не брали участь жінки з високим ризиком викидня, а також жінки з позитивним результатом на антинуклеарні та антикардіоліпінові антитіла або вовчаковий антикоагулянт для усунення інших аутоімунних факторів, що перешкоджають. Крім того, незважаючи на обмежену кількість пацієнтів, не спостерігалося ніяких переваг терапії у жінок з ТТГ>4 мМО/л [323]. Це дослідження підтверджує консервативний підхід, виражений останніми рекомендаціями [250]. Тим не менш, у мета-аналізі, який також включає деякі дослідження, лікування L-T4 не мало суттєвого впливу на живонародження у жінок із субклінічним гіпотиреозом або АІТ, які проходять IVF; однак це зменшило рівень викиднів. Варто пам’ятати, що в деяких дослідженнях пацієнти з АТПО-позитивністю та рівнями ТТГ 4,0 або 4,5 мМО/л були помилки в синтезі даних [263]. Дослідження TABLET, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, вивчало вплив фіксованої дози L-T4 50 мкг на день на рівень живонародження у АТПО-позитивних еутиреоїдних жінок. Це дуже велике дослідження включало жінок, які мали в анамнезі повторні викидні або отримували лікування від безпліддя. Попередньо визначені аналізи підгруп були завершені для первинного результату відповідно до віку матері, початкового рівня ТТГ (≤2,5 мМО/л або >2,5 мМО/л) і лікування безпліддя. Лікування L-T4 не призвело до вищого показника живонародження порівняно з плацебо [111]. Дослідження, які не демонструють переваги L-T4, підтверджують гіпотезу про те, що підвищений ризик викидня при АІТ пов’язаний із аномальною імунною відповіддю, а не з помірною недостатністю щитоподібної залози. У зв’язку з цим рекомендації ЄТА пропонують ІКСІ як метод запліднення, якому надають перевагу у жінок з АІТ, щоб подолати потенційний негативний вплив антитиреоїдних антитіл на ооцити та ембріони [250]. В даний час не було показано, що лікування знижує аутоімунність щитоподібної залози, і цей аспект продовжує вивчатися [109, 241, 288].

У попередньому дослідженні застосування глюкокортикоїдів продемонструвало збільшення частоти настання вагітності під час лікування порівняно з плацебо [189]. У нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що глюкокортикоїди можуть покращити результати вагітності у жінок з позитивними антитиреоїдними антитілами припроведенні процедури ДРТ, але не зменшують ризик викидня [342]. Добавки селену знижують концентрацію аутоантитіл до щитоподібної залози під час вагітності, але без користі для плода чи матері [198].

Отже, дисфункція щитоподібної залози призводить до порушень менструального циклу, проблем з фертильністю та ускладнень вагітності. Крім того, аутоімуннні захворювання щитоподібної залози, навіть в умовах еутиреозу, можуть негативно вплинути на фертильність і репродуктивний результат, створюючи цитотоксичне середовище, яке пошкоджує дозріваючий ооцит, знижуючи його якість і потенціал запліднення, і викликаючи незначну дисфункцію під час ранньої вагітності. Аутоімуні захворювання щитоподібної залози пов’язані з деякими причинами безпліддя (оваріальним та ідіопатичним) та з несприятливими наслідками вагітності, такими як викидень, після штучного зачаття. Жінки з АІТ, які проходять ДРТ, є ідеальною моделлю для аналізу впливу аутоімунітету/дисфункції щитоподібної залози на кожну стадію репродуктивного процесу порівняно зі спонтанним зачаттям.

В останні роки було досягнуто значного прогресу в клітинній і генній терапії як нових варіантах лікування безпліддя. Клітинна терапія використовує живі клітини для відновлення здорового мікросередовища та гомеостазу тканин і зазвичай включає збагачену тромбоцитами плазму та різні стовбурові клітини [70, 73, 118, 209, 212, 221, 281]. Використання стовбурових клітин як терапевтичних засобів має багато переваг, включаючи простий відбір зразків, велику кількість джерел, низьку імуногенність та усунення етичних проблем. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) представляють гетерогенну фракцію самовідновлюваних мультипотентних негематопоетичних стовбурових клітин,

які демонструють глибокі імуномодулюючі та імуносупресивні властивості та багатообіцяючі терапевтичні ефекти [134, 143, 337, 344]. Науківці приходять висновку, що приблизно в половині випадків безпліддя має генетичний компонент, хоча більшість його генетичних причин досі невідомі [268, 328]. Отже, важливо ідентифікувати гени, що беруть участь у мейозі, репарації ДНК, розвитку яєчників, стероїдогенезі та фолікулогенезі, а також тих, хто бере участь у сперматогенезі, щоб розробити потенційну генну терапію безпліддя [302]. Незважаючи на прогрес у підходах до терапії, таких як біологічні агенти, аутоімунні розлади залишаються неможливими для лікування. Останні дослідження демонструють надзвичайну терапевтичну ефективність МСК у широкому спектрі аутоімунних захворювань [178]. АІТ є одним із багатьох аутоімунних розладів, які можуть отримати користь від використання МСК, які можуть бути отримані з кісткового мозку та жирової тканини [221]. Клітинна та генна терапія має великий потенціал для лікування аутоімунних захворювань, хоча ще необхідні подальші дослідження [129]. Останні дослідження демонструють надзвичайну терапевтичну ефективність МСК у широкому спектрі аутоімунних захворювань. АІТ є одним із багатьох аутоімунних розладів, які можуть отримати користь від використання МСК, які можуть бути отримані з кісткового мозку та жирової тканини [195, 303]. Клітинна та генна терапія має великий потенціал для лікування аутоімунних захворювань, хоча ще необхідні подальші дослідження [121, 283, 298, 333].

Таким чином, одним з перспективних напрямів подальших досліджень може з’явитися вивчення стану імунної системи у жінок з АЗЩЗ, механізмів впливу АТ-ЩЗ на імплантацію та рецептивність ендометрію, а також на ембріологічні параметри в програмі ЕКЗ, взаємозв’язок АТ-ЩЗ з гінекологічною патологією з імовірно аутоімунною етіологією, ендометріозу. Краще розуміння патофізіології може вплинути на терапевтичний підхід. Незважаючи на те, що багато запитань залишаються без відповіді, немає сумніву, що жінкам виправдано звертатися за медичною допомогою для скринінгу без-

пліддя на дисфункцію щитоподібної залози та аутоімунні захворювання. Рішення щодо лікування повинно ґрунтуватися на поточних доказах і рекомендаціях, але воно не може опустити індивідуальне клінічне судження щодо причини безпліддя, а також акушерської історії жінки.

На сьогодні залишаються не вивчені особливості функціонування ЩЗ та перебігу ІВ у нормі та при різних видах тиреоїдної патології. Не вирішено питання про адекватну замісну терапію вихідно компенсованого гіпотиреозу на фоні стимульованої багатоплідної вагітності. Не розроблено тактику ведення ранніх термінів ІВ при різній патології ЩЗ. Відсутність єдиної точки зору на поставлені вище питання та зумовила доцільність проведення даного дослідження.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Для вирішення поставленої мети та завдань було обстежено 667 жінок, які були розподілені у наступні блоки досліджень.

1. Скринінгова оцінка стану щитоподібної залоза (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 (у т. ч. 35 жінок з вагітністю після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і 20 пацієнток зі спонтанною вагітністю), розділених на 5 груп залежно від вихідного функціонального стану ЩЗ: 13 вагітних після ДРТ без патології ЩЗ (I група), 10 вагітних після ДРТ носіїв АТ-ТПО (II група), 13 вагітних після ДРТ з компенсованим гіпотиреозом (III група), 10 жінок зі спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (IV група), 9 жінок зі спонтанною вагітністю і компенсованим гіпотиреозом (V група).

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 в 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 пору-

шення репродуктивної функції, що склали 3 (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.

2.2 Методи дослідження

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

Обстеження хворих з безпліддям починали зі збору клініко-анамнестичних даних. Звертали увагу на спадкові чинники: наявність генетично успадкованих захворювань у найближчих родичів, гінекологічні захворювання, порушення менструальної і репродуктивної функції, а також на наявність патології ЩЗ у матері, сестер і найближчих родичів пацієнтки. Приділяли увагу віку батьків при народженні пацієнтки, числу вагітності і пологів, особливостей перебігу вагітності та пологів у матерів. Відзначали наявність екстрагенітальної патології при вагітності у матерів пацієнток: артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, варикозного розширення вен, захворювань печінки, нирок, ЩЗ, молочних залоз і інших захворювань.

З'ясовували особливості перебігу періоду новонародженості, дитячого і підліткового періодів. Брали до уваги перенесені дитячі захворювання, операції, травми. Звертали увагу на вік початку статевого життя, кількість

вагітностей (якщо були), їх перебігу і результату, наявність багатоплідної вагітності. З'ясовували стать народжених дітей, стан їхнього здоров'я. Якщо є підозра на звичне невиношування вагітності (викидні мимовільні, вагітності що не розвивається), детально з'ясовували їх терміни і можливі причини, після чого направляли пацієнток на консультації до спеціалістів, в тому числі до генетика.

Виявляли чинники, що сприяють розвитку безпліддя (перенесені запальні захворювання органів малого таза, операції, овуляторну дисфункцію, патологію 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 та їх результати.

Особлива увага приділялася наявності патології ЩЗ в анамнезі. Уточнювали характер раніше проведеної терапії і терапії на момент звернення.

При загальному огляді пацієнтки звертали увагу на тип статури, зріст і вагу тіла, індекс маси тіла. Оцінювали ступінь розвитку і характер розподілу підшкірно-жирової клітковини. Оцінювали забарвлення і стан шкірних покривів, в тому числі вираженість оволосіння гормонально-залежних зон, наявність смуг розтягнення, пігментних і родимих плям тощо.

Проводили огляд і пальпацію молочних залоз. Ступінь розвитку молочних залоз визначали за загальноприйнятою шкалою [40].

Гінекологічне дослідження включало в себе проведення огляду в дзеркалах, вагінальне бімануальне дослідження. При огляді за допомогою дзеркал звертали увагу на ємність піхви, складчастість, забарвлення слизової оболонки, характер вагінальних виділень. Вивчали стан шийки матки: форму (субконічна, конічна, циліндрична), наявність патологічних процесів (псевдоерозії, цервіцити, лейкоплакії, рубцевої деформації).

При бімануальному дослідженні визначали становище і розміри тіла матки і яєчників, їх величину, рухливість, консистенцію, наявність хворобливості при дослідженні. Також оцінювали наявність і ступінь вираженості спайкового процесу в області придатків матки. В ході дослідження використовували лабораторні та інструментальні методи:

1) аналіз даних бактеріологічного та мікроскопічного дослідження виділень цервікального каналу і вагіни, проведеного в лабораторії мікробіології [44];

2) дослідження подружжя на інфекції TORCH-комплексу: токсоплазмоз, краснуху, вірус простого герпесу, цитомегаловірусну, хламідійну, уреаплазменну і мікоплазменну інфекції [44];

3) оцінку результатів гістеросальпингографії;

4) аналіз результатів ендоскопічних методів дослідження: гистероскопії, лапароскопії, даних гістологічного дослідження біоптатів яєчників, морфологію біоптата або зіскрібка ендометрію [59];

5) оцінку соматичного здоров'я пацієнтки для виявлення можливих протипоказань до проведення ДРТ, настанню вагітності і її виношування за результатами висновків терапевта та інших фахівців: ендокринолога, генетика, психіатра, нейрохірурга, онколога тощо;

6) 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-гидроксипрогестерона (17-ОП), дегідроепіандростерона (ДЕА), дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-С), тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тіреопероксідазе (АТ-ТПО), антімюлерова гормона (АМГ) та інгібіну В за загальнопрійнятімі методиками [31, 44];

7) аналіз спермограми чоловіка з висновком андролога [60].

Динамічну оцінку функції ЩЗ (рівні ТТГ, fT4) перед проведенням контрольованої стимуляції яєчників, в день перенесення ембріонів в порожнину матки (ПЕ), на 14-15-й день після ПЕ (день визначення «біохімічної вагітності» за результатами визначення β-субодиниці ХГЧ в крові) – ТТГ, fT4, Е2, Р, Р-ХГЛ. У вагітних контроль рівнів ТТГ, fT4, Е2, П, β-ХГЛ здійснювався на терміни 6-7, 10-12, 14-16, 20-26 і 30-40 тижнів вагітності.

У вагітних з важкою формою СГЯ динаміку рівнів ТТГ, fT4, Е2, П і β-ХГЛ в сироватці крові оцінювали до початку стимуляції, на 14 день після ПЕ в порожнину матки, в термінах вагітності: 7, 14 і 24 тижні (І і ІІ групи). У ІІІ групі зазначені гормональні параметри вивчали до настання вагітності, в день констатації вагітності при визначенні позитивного рівня Р-ХГЛ, а також в перераховані вище терміни гестації. Гормональні дослідження здійснювали імуноферментним методом за загальноприйнятою методикою [44]. При цьому використовували нормативні значення гормональних показників [44] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Нормативні показники концентрації гормонів в плазмі крові жінок репродуктивного віку

Назва гормону	Нормативні показники	Одиниці виміру
Лютеінізючий гормон (ЛГ)	2,3-15,0	(МО/л)
Фоллікулостимулюючий гормон (ФСГ)	2,0-10,0	(МО/л)
Естрадіол (E_2)	150-480	(нмоль/л)
Тестостерон (Т)	1,0-2,5	(нмоль/л)
Пролактин (ПРЛ)	100-500	(мМО/л)
Кортизол (К)	100-500	(нмоль/л)
Прогестерон (П)	16-95	(нмоль/л)
Дегидроепіандростерона сульфат (ДГА-С)	0,9-11,7	(мкмоль/л)
17-оксипрогестерон (17-ОП)	1,1-7,0	(нмоль/л)

Продовження таблиці 2.1

Назва гормону	Нормативні показники	Одиниці виміру
Тиреотропний гормон (ТТГ)	0,4-4,0	(мМО/л)
Тироксин вільний (fT4)	11,5-23,2	(пмоль/л)
Трийодтиронін вільний (ТЗ)	3,5-6,5	(нмоль/л)
Антитіла до тиреопереоксидази (АТ-ТПО)	<35	(МО/л)
Антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ)	<40	(МО/л)
Антимюлеровий гормон (АМГ)	1,0-2,5	(нг/мл)
Інгибін В	40-100	пг/мл)

Ультразвукове дослідження органів малого тазі проводили за допомогою серії поздовжніх і поперечних перерізів апаратами складного сканування «Canon Aplio 500» з використанням трансабдоминального і трансвагінального електронних датчиків із високим розширенням з частотою 7,5 МГц. Визначали стан і розміри матки, оцінювали структуру міометрія, наявність міоматозних вузлів, їх розміри, кількість і локалізацію. Вивчали стан серединного М-ехо: його ехогенність, структуру, величину переднезаднього розміру. При дослідженні яєчників визначали їх розміри, обсяг, кількість антральних фолікулів, співвідношення фолікулярного апарату і строми яєчників. Ехографію проводили в ранню фолікулярну фазу циклу.

Ультразвукове дослідження молочних залоз проводили на апараті «Canon Aplio 500» з частотою датчика 7,5 МГц. При ехографії вивчали структуру молочних залоз, виявляли очагові утворення і оцінювали їх структуру і розміри.

Ультразвукове дослідження ЩЗ проводили за допомогою апарату «Canon Aplio 500» з лінійним датчиком 7,5 МГц. Обсяг ЩЗ розраховували за формулою Брунна: обсяг ЩЗ дорівнює сумі обсягів її часток, які розраховуються за формулою: 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 обсяг ЩЗ, що перевищує 18 мл [1, 2].

Усі ехографічні методи дослідження були виконані за загальноприйнятими методиками [45, 47].

Тонкоголкова аспіраційна біопсія ЩЗ проводилися за показниками при виявленні при УЗД ЩЗ вузлових утворень більше 1 см [58].

Сцинтиграфію ЩЗ проводили при наявності вузлових утворень в ЩЗ (вузловий, багатовузловий або змішаний зоб) для диференціальної діагностики ДТЗ та функціональної автономії вузлових утворень (тиреотоксичної аденоми). Жінки з виявленою тиреоїдною патологією проконсультовані ендокринологом.

З метою оцінки стану оваріального резерву на 2-4-й день спонтанної менструації або індукованої гестагенами менструальноподібної реакції пацієнткам проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження яєчників для визначення кількості антральних фолікулів діаметром 2-10 мм та середнього діаметру найбільшого фолікула.

В день проведення УЗД (2-4-й день циклу) у всіх пацієнток методом венепункції отримували кров для визначення сироваткових концентрацій ФСГ, естрадіолу, АМГ, інгибіну В. Визначення АМГ та інгибіну В виробляли імуноферментним методом [44]. Нормативні значення АМГ і інгибіну В у здорових жінок репродуктивного віку, представлені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Нормативні значення АМГ і інгібіну В в плазмі крови

Показник		Нормативні показники
Антимюлеровий гормон (нг/мл)	• дуже низький рівень • низький рівень • середній рівень • високий рівень	0,01-0,09 0,1-0,9 1,0-2,5 >2,5
Інгибін В (пг/мл)	• низький рівень • середній рівень • високий рівень	0-40 40-100 > 100

Всім пацієнткам з безпліддям в рамках тиреоїдного скринінгу перед включенням у дослідження проводилося визначення рівнів аутоантитіл до тканини щитоподібної залози (АТ-ЩЗ): до тіреопероксідази (АТ-ТПО); тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та антиоваріальніх антитіл. Дослідження здійснювали імуноферментними методами [44].

Діагностика антифосфоліпідного синдрому (АФС) проводилась шляхом визначення рівнів антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, кофакторів: р2-глікопротеїну-1, протромбіну, аннексину V та антинуклеарних антитіл (антинуклеарного фактору), антитіл до двох (нативної) та односпіральної (рекомбінантної) ДНК; антитіл до ХГЛ та П методом імуноферментного аналізу (ІФА) [44].

Нормативні значення рівнів аутоантитіл в плазмі крові у здорових жінок репродуктивного віку представлені в таблиці 2.3 [44].

Таблиця 2.3

Показники рівнів аутоантитіл в сироватці крові, МЕ/мл

Показник, одиниця виміру	Норма	Межовий рівень	Підвищений рівень
АТ до кардіоліпіну • IgG • IgM	 <10 <7		 >10 >7
АТ до фосфатидилсеріну • IgG • IgM	 <10 <10		
АТ до р2-глікопротеїну-I • IgG • IgM	 <5 <5	 5-8 5-8	 >8 >8
АТ до протромбіну • IgG • IgM	 <10 <10		 >10 >10
АТ к анексину V • IgG • IgM	 <5 <5	 5-8 5-8	 >8 >8
Антинуклеарні антитіла (Index value)	<0,5		>0,5

Продовження таблиці 2.3

Показник, одиниця виміру	Норма	Межовий рівень	Підвищений рівень
АТ до односпіральної (рекомбінантної) ДНК IgG	<20		>20
АТ до двохспіральної (нативної) ДНК IgG	<20		>20
Антиоваріальні антитіла	<10		>Ю
АТ до прогестерону • IgG • IgM	 <30 <30		 >30 >30
АТ к ХГл • IgG • IgM	 <25 <30		 >25 >30

Фенотипова характеристика клітин імунної системи проводилася методом проточної цитофлуориметрії із застосуванням моноклональних антитіл з кластерами диференціювання CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD19+CD5+, CD56+, CD16+CD56+ за загальноприйнятими методиками [44].

Інтерфероновий статус оцінювали на підставі кількісного виміру циркулюючого в крові сироваткового інтерферону, рівня спонтанної продукції інтерферону, інтерферонової реакції лейкоцитів (ІРЛ) у відповідь на індуктори: вірус хвороби Ньюкасла (ВСН) для IFN-α і фітогемаглютинін (ФГА) для IFN-β. В якості індукторів інтерферону використовували циклоферон і неовір [44].

Концентрацію імуноглобулінів трьох основних класів (G, M, A) визначали в сироватці венозної крові методом радіальної імунодифузії за Манчіні [44].

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 [42], і на 18-20 дні менструального циклу, тобто в період «вікна імплантації». Овуляція підтверджувалася тестом на овуляцію «Clearplan», ультразвуковим дослідженням і визначенням концентрації П в крові.

Морфологічному дослідженню піддавали матеріал, отриманий при Pipelle-біопсії ендометрія. Патоморфологічне дослідження ендометрію проводилось на парафінових зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином. Отримані зразки тканини ендометрія фіксували 10% розчином формаліну протягом 24 годин. Після відповідної гістологічної обробки зразки ендометрія укладали в парафін, парафінові зрізи готували товщиною 6 мікрон, фарбували гематоксиліном і еозином [42].

Імуногістохімічне дослідження виконано для вивчення імуноморфологічних особливостей ендометрія в проліферативну фазу менструального циклу і в період «імплантаційного вікна». Для проведення імуногістохімічного дослідження контрольну групу склали 10 здорових фертильних жінок, що звернулися в клініку для підбору методу контрацепції.

Досліджувалися біоптати функціонального шару ендометрія, взяті на 7-10- і 20-24-й дні овуляторного менструального циклу.

Дані дослідження проводилися за такою методикою: з парафінових блоків тканин робилися зрізи товщиною 4-5 мкм. Блокування ендогенної пероксидази проводилося 3% розчином перекису водню в депарафінових зрізах. Демаскування антигенів здійснювали в СВЧ печі протягом 20 хвилин в цитратному буфері з pH=6,0. В якості первинних специфічних антитіл використовувалися: моноклональні антитіла до Ki-67 – маркер клітинної проліферації (Lab Vision, 1: 200); Apaf-1 – маркер апоптозу (Lab Vision, 1: 200); CD 56+ – NK, великі гранулярні лейкоцити (Lab Vision, Ready-to-use 7 мл); CD 138+ – маркер плазматичних клітин (Lab Vision, Ready-to-use 7 мл); CD 68+ – маркер моноцитів/макрофагів (Lab Vision, Ready-to-use 7 мл); LIF-лейкемія інгібіруючий фактор (R & D Systems, 1: 100).

Для мітки вторинних антитіл використовувався авидін-біотіновий комплекс (UltraV HRP polymer KIT Lab Vision). Для візуалізації місця зв’язування антигену з антитілом використовувалася мітка – фермент пероксидаза хрону в присутності субстрату пероксиду водню і колориметричного реактиву

з 3,3-Діамінобензідіном (DAB substrate + chromogen Lab Vision). В результаті утворювався нерозчинний в органічних розчинниках кінцевий продукт реакції, який виявлявся у вигляді коричневого фарбування. Для полегшення визначення локалізації антигенів в тканинах проводили дофарбування ядер гематоксиліном. Ставився негативний контроль реакції на зрізах без специфічних первинних антитіл.

Оцінка інтенсивності реакції для Apaf-1, LIF проводилася за 6-ти бальною системою: (+) – 2 бали – до 20% забарвлених клітин; (++) – 4 бали – від 20% до 40% забарвлених клітин; (+++) – 6 балів – більше 40% забарвлених клітин.

Оцінка імуногістохімічних реакцій для КІ-67 проводилася за підрахунком відсотка забарвлених ядер на 3000 клітин. Для маркерів CD56+, CD138+, CD68+ реакції оцінювалися шляхом підрахунку середнього числа забарвлених клітин в інтерстиціальному інфільтраті в 5 полях зору [42].

Імуногістохімічні дослідження гормонального статусу ендометрія проводили шляхом оцінки рецепторів до естрогенів (ER), прогестерону (PR) та їх співвідношення (ER/PR) за загальноприйнятими методиками [42].

Стимуляцію суперовуляції в програмі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і перенесення ембріона (ПЕ) проводили за довгим протоколом [41, 60]. У подальшому трансвагінальна пункція яєчників, ідентифікація і оцінка якості ооцитів, запліднення in vitro, культивування та перенесення ембріонів в порожнину матки, ведення періоду після перенесення ембріонів в порожнину матки та ведення вагітності проводили за загальноприйнятими рекомендаціями [41].

Для дослідження фолікулярної рідини проводили пункція під контролем УЗД дослідження із визначенням рівня sFas та sFas-L за загальноприйнятими методиками [44].

Комп’ютерна база даних була оброблена з використанням прикладних програм описової статистики та рекомендацій професора О.П. Мінцера [48].

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 [48].

РОЗДІЛ 3
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

3.1 Клініко-анамнестична характеристика жінок

У цьому розділі представлені результати обстеження і лікування безпліддя пацієнток репродуктивного віку з різною патологією ЩЗ, виявленою в ході скринінгової оцінки морфо-функціонального стану ЩЗ при зверненні пацієнток до клініки репродукції. Вивчені поширеність і структура патології ЩЗ у жінок з безпліддям, проведена оцінка стану репродуктивної системи жінок з безпліддям залежно від виявленої тиреоїдної патології; вивчені параметри оваріального резерву, фолікулогенезу, оогенезу і ембріогенезу, ефективність лікування безпліддя в програмі ЕКЗ і особливості стану імунної системи у жінок з АІТ; проведена оцінка впливу аутоумінного захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ) на рецептивність ендометрія і ембріологічні параметри в програмі ЕКЗ. Вивчені особливості репродуктивної функції і стан репродуктивної системи жінок з ХГ залежно від методу лікування основного захворювання.

Вік пацієнток досліджуваної групи коливався від 18 до 45 року і в середньому склав 32,1±2,8 року, вік фертильних жінок 31,7±1,3 року. Переважаюча більшість жінок з безпліддям були в активному репродуктивному віці (30-34 роки – 39,4%, 35-39 року – 24,4%).

Аналіз особливостей спадковості 496 пацієнток показав, що найбільш поширеною екстрагенітальною патологією у близьких родичів були серцево-судинні захворювання: артеріальна гіпертензія виявлена в родинному анамнезі у 27,6% пацієнток, ішемічна хвороба серця – у 12,9% жінок. Цукровий діабет відмічений в родинному анамнезі у близьких родичів у 8,5% пацієнток, бронхіальна астма – у 4,4% жінок. Онкологічні захворювання виявлені в родинному анамнезі в 56 (11,3%) хворих, у т. ч. рак молочної залози (2,0%),

рак органів шлунково-кишкового тракту 3,0%), рак яєчників – у 7 (1,4%) жінок, рак ЩЗ (4,0%) відповідно.

На особливу увагу заслуговує факт наявності в родинному анамнезі захворювань ЩЗ у 147 (29,6%) жінок з безпліддям, тоді як серед фертильних жінок патологія ЩЗ в родинному анамнезі відмічена лише у 6 (7,5%) жінок ($p<0,05$).

Найчастіше в анамнезі були відмічені дитячі інфекції: вітряна віспа (38,9%), кір (15,1%), краснуха (22,8%), епідемічний паротит (15,9%). Захворювання органів травної системи відмічені в анамнезі у 26,8% пацієнток, патологія органів дихання – в 25,4%, серцево-судинної системи – в 20,7%, сечовидільної системи – у 11,1%, ендокринної системи – у 8,8% жінок.

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%).

Генітальний ендометріоз відмічений в анамнезі в 31,8%, синдром полікістозних 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%).

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%).

При об’єктивному огляді у 72% жінок встановлений правильний тип статури, в 28% – астенічний або гіперстенічний типи статури. В 67,1% індекс маси тіла (ІМТ) склав 22,6±0,7. Дефіцит маси тіла відмічений у 13,1% жінок, їх ІМТ складав 17,1±0,9. Надлишкова маса тіла виявлена у 19,8% жінок, ІМТ, в середньому, складав 27,8±1,2.

При оцінці особливостей оволосіння у 496 жінок встановлено, що у 78,4% жінок показник гірсутного числа склав 5,2±0,3 балів. У 17,3% пацієнток гірсутне число склало 9,1±0,4, що відповідало межовій мірі оволосіння, у 4,2% жінок виявлений гірсутизм при показниках гірсутного числа – 14,2±0,9 бали.

У всіх пацієнток виявлений помірний розвиток молочних залоз, що відповідало 3-5 мірам за шкалою Tanner. При пальпації молочних залоз у 3,4% жінок виявлено дифузне ущільнення залозистої тканини. Результати УЗД і мамографії у 53 пацієнток з виявленими ущільненнями вказали на наявність фіброзно-кістозної мастопатії в 10,7% випадків.

При кольпоскопії у 17,3% пацієнток виявлена псевдоерозія шийки матки, в 7,7% – деформація шийки матки. При бімануальному гінекологічному обстеженні у 45,6% жінок виявлені ознаки спайкового процесу в малому тазі, міома матки малих розмірів у 3,4% пацієнток. За даними УЗД малого тазі ендометріоїдні кісти яєчників виявлені в 5,5%, міома матки – в 15,9%, поліпи ендометрія – у 7,4% пацієнток.

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, чоловіче – у 126 (25,4%) жінок; безпліддя неясного генезу діагностоване 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%, матковий фактор – у 3,4% пацієнток. 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%) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Структура факторів безпліддя у обстежених жінок

Фактори безпліддя	Жінки з безпліддям, n=496	
	n	%
Первинне безпліддя	245	49,4
Вторинне безпліддя	251	50,6
Жіночий	327	65,9
Чоловічий	126	25,4
Ідіопатичне	43	8,7
Жіноче безпліддя, n=327		
Трубно-перитонеальний	121	37
ЗГЕ	119	36,4
Ендокринний	76	23,2
Матковий	11	3,4

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 1 мимовільного викидня; 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 1 триместрі вагітності.

Таким чином, 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 та лікувально-профілактичних заходів.

3.2 Функціональній стан щитоподібної залози в жінок із безпліддям

Відповідно до поставлених завдань всім жінкам, що звернулися в клініку 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.

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 вище в порівняно з фертильними жінками (48,0 і 12,5% відповідно, $p<0,05$). У структурі патології ЩЗ в обох групах переважало носійство АТ-ТПО у поєднанні з ехо-ознаками АІТ (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ), що в 2,8 рази частіше зустрічаються в групі безплідних жінок в порівняно з фертильними (24,0 і 8,7%, $p<0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Структура тиреоїдної патології у пацієнток з безпліддям і фертильних жінок, абс./%

Характер патології ЩЗ	Основна група, n=496		Контрольна група, n=80	
	n	%	n	%
Немає патології ЩЗ	258	52,0	70	87,5
Є патологія ЩЗ	238	47,9*	10	12,5
Гіпотиреоз як наслідок АІТ маніфест ний субклінічний	47 4 43	9,4* 0,8 8,6*	1	1,25
Тиреотоксикоз - маніфест ний - субклінічний	3 2 1	0,6 0,4 0,2		
Гіпотиреоз в стадії медикаментозної компенсації, як наслідок АІТ п/операц.	30 22 8	6 4,4 1,6		

Продовження таблиці 3.2

Характер патології ЩЗ	Основна група, n=496		Контрольна група, n=80	
	n	%	n	%
АІТ без порушення функції ЩЗ (носійство АТ-ТПО>100 мОд/л+УЗД-ознаки АІТ)	119	24,1*	7	8,7
Еутиреоїдний зоб дифузний вузловий змішаний (дифузно-вузловий) багатовузловий	39 19 12 3 5	7,8* 3,8 2,4 0,6 1,0	2	2,5

Примітка. Достовірність *p<0,05 відносно до показників в групі фертильних жінок.

Гіпотиреоз в результаті АІТ виявлений в 9,4% з безпліддям, у т. ч. маніфестний – в 0,8% і субклінічний – у 8,6% жінок, тоді як він діагностований лише в 2,5% фертильних жінок, p<0,05.

Гіпотиреоз у стадії медикаментозної компенсації був діагностований ендокринологом напередодні звернення в нашу клініку у 30 (6%) пацієнток з безпліддям, в т. ч. в результаті АІТ – у 22 жінок, післяопераційний – у 8 пацієнток (оперовані з приводу раку ЩЗ – 2 хворі, дифузного токсичного зобу (хвороба Грейвса (ХГ)) – 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 жінок, що отримували замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів з приводу гіпотиреозу.

Тиреотоксикоз виявлений у 0,6% жінок з безпліддям, у т. ч. маніфестний – в 2 (0,4%), обумовлений 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, результати якого представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Результати УЗД ЩЗ в жінок з безпліддям і фертильних жінок

УЗД ознаки	Основна група, n=496		Контрольна група, n=80	
	n	%	n	%
Відсутність патологічних змін	338	68,1	70	87,5
Патологічні зміни	158	31,1*	10	12,5
Дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ	141	28,4*	8	10
Еутиреоїдний зоб, в тому числі: - дифузний - вузловий - багато вузловий - змішаний (дифузно-вузловий)	39 19 12 5 3	7,8 3,8 2,4 1,0 0,6	2 2 - - -	2,5 2,5 - - -

Примітка. Достовірність *p<0,05 відносно до показників в групі фертильних жінок.

Як видно з представлених в таблиці даних, патологічні зміни відмічені у кожної третьої жінки з безпліддям, що було в 2,5 рази частіше в порівняно з фертильними жінками (31,1 і 12,5%, 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 зоб (2,4%), багатовузловий зоб (1,0%), змішаний дифузно-вузловий зоб (0,6%). Об’єм ЩЗ у пацієнток з еутиреоїдним зобом, в середньому, склав 29,0±1,8 см^3 (Me – 28,4, min – 8,0, max – 59,6). У разі виявлення вузлового зобу діаметр максимального вузла, в середньому, склав 1,6±0,04 см. У 2,5% жінок без порушень репродуктивної функції був діагностований дифузний еутиреоидний зоб.

3.3 Діагностична цінність клінічної симптоматики гіпотиреозу у жінок з безпліддям

З метою оцінки діагностичної цінності клінічної симптоматики у встановленні діагнозу порушень функції ЩЗ і виявлення відповідності суб'єктивних клінічних проявів різного ступеня виразності параметрам лабораторної діагностики, було проведено анкетування 205 жінок з безпліддям. Анкета включала питання про наявність або відсутність і ступінь вираженості класичних симптомів гіпофункції ЩЗ.

Вік обстежених жінок з безпліддям коливався від 21 до 42 року і, в середньому, склав 31,4±1,3 року. Первинне безпліддя відмічене в 48,3%, вторинне – у 51,7% жінок. Причинами порушення репродуктивної функції з'явилися (табл. 3.4): трубно-перитонеальний фактор (35,6%), чоловічий фактор (11,7%), ендокринне безпліддя (13,7%), ЗГЕ (5,9%), матковий фактор (3,4%), ідіопатичне безпліддя (9,3%), поєднання декількох факторів відмічене у 20,5% жінок.

Таблиця 3.4

Структура факторів безпліддя у жінок за даними анкетування

Фактори безпліддя	Жінки з безпліддям, n=496	
	n	%
Трубно-перитонеальний фактор	73	35,6
ЗГЕ	12	5,9
Ендокринний фактор	28	13,7
Матковий фактор	7	3,4
Чоловічий фактор	24	11,7
Безпліддя нез'ясованого генезу	19	9,3
Поєднання факторів	42	20,5
Всього	205	100

Результати проведеної лабораторної оцінки функції ЩЗ у жінок, що піддалися анкетуванню, показали (табл. 3.5), що у 175 (85,4%) жінок виявлена

нормальна функція ЩЗ (ІІ група), а у 30 (14,6%) жінок пацієнток мав місце гіпотиреоз (І група). У 20 (9,8%) пацієнток безпосередньо перед зверненням в клініку репродукції виявлений гіпотиреоз (у результаті АІТ і післяопераційний) і вони почали отримувати замісну терапію L-тироксином. У 10 жінок первинний гіпотиреоз виявлений вперше при скринінг, у т. ч. манифестный – у 3 (1,5%) жінок, субклінічний – у 7 (3,4%) пацієнток з безпліддям.

Таблиця 3.5

Результати лабораторної діагностики жінок, що підверглись анкетуванню

Розподіл пацієнток за результатами діагностики	Абс.	%
Жінки з еутиреозом	175	85,4
Жінки з гіпотиреозом, в тому числі: - як наслідок АІТ - післяопераційний - виявлений до включення в - дослідження - виявлений після включення до дослідження	30 25 5 20 10	14,6 12,2 2,4 9,8 4,9
- маніфестний - субклінічний	3 7	1,5 3,4
Всього	205	100

Результати вивчення поширеності класичних симптомів гіпотиреозу в обох групах (жінки, одержуючі L-T4, фіксували симптоми, що мали місце до початку прийому замісної терапії), представлені в таблиці 3.6. Як видно з представлених даних, класичні симптоми гіпотиреозу зустрічалися в обох групах: сухість шкіри відзначали 25 (83,3%) жінок І групи і 89 (50,9%) пацієнток ІІ групи ($p<0,01$); мерзлякуватість – 18 (60%) і 60 (34,3%), ($p<0,01$); надбавку маси тіла – 20 (66,7%) і 52 (29,7%) ($p<0,001$); запори – 18 (60%) і 51 (29,1%), ($p<0,01$); огрубіння шкіри – 7 (23,3%) і 12 (6,9%), ($p<0,05$); похолодання шкіри – 8 (26,7%) і 20 (11,4%), ($p<0,05$); набряки навколо очей – 16 (53,3%) і 46 (26,3%), ($p<0,01$); порушення пам’яті – 18 (60%) і 49 (28,0%), ($p<0,01$); сонливість – 20 (66,7%) і 84 (48,0%), ($p<0,05$); набряклість обличчя –

10 (33,3%) і 28 (16%), (p<0,05); загальну слабкість – 19 (63%) і 99 (56,6%), (p=0,24); посилене випадання волосся – 21(70%) і 79 (45,1%), (p<0,01); ламкість нігтів – 20 (66,7%) і 87 (49,7%), (p<0,05); депресію – 16 (53,3%) і 76 (43,4%), (p>0,05) відповідно. Нами також проведена оцінка чутливості і специфічності класичних симптомів гіпотиреозу у жінок обох груп. Чутливість симптому – частка осіб з гіпотиреозом, в яких є даний симптом. Специфічність симптому – частка осіб без гіпотиреозу, в яких відсутній даний симптом. Згідно представленим в таблиці даним, чутливість приведених симптомів була невисокою і вагалася від 16,1 до 27,8%, тоді як специфічність аналогічних симптомів була значною і варіювала від 85,1 до 94,5%.

Таким чином, серед пацієнток, що пред'являють характерні для гіпотиреозу скарги, наприклад, сухість шкіри або посилене випадання волосся, лабораторно діагноз був підтверджений лише в 21,9 і 21,0% пацієнток відповідно, що свідчить про низьку чутливість цих симптомів. Проте, специфічність цих симптомів була високою, так у 94,5% жінок без гіпотиреозу не було сухості шкіри, а в 91,4% – випадання волосся. Прогностична цінність позитивного результату, тобто вірогідність гіпотиреозу за наявності сухості шкіри склала 83,3%, при посиленому випаданні волосся – 70,0%. Прогностична цінність негативного результату, тобто вірогідність відсутності гіпотиреозу за відсутності сухості шкіри – 50,9%, за відсутності посиленого випадання волосся – 48,8%.

Розподіл симптомів гіпотиреозу за ступенем тяжкості представлений в таблиці 3.7. Як видно з представлених даних, у кожної другої жінки без гіпотиреозу (50,8%) і у 83,4% жінок з підтвердженим лабораторно гіпотиреозом наголошувалася сухість шкіри, причому помірно виражений симптом відзначала кожна п'ята здорова жінка (21,1%) і кожна третя пацієнтка з гіпотиреозом (30,0%). Посилене випадання волосся виявлене у 45,2% жінок без гіпотиреозу і у 70,0% пацієнток з гіпотиреозом, при цьому помірно виражений симптом відмічений у кожної десятої здорової жінки (10,3%) і у 23,3% пацієнток з гіпотиреозом.

Таблиця 3.6

Розповсюдженість, чутливість та специфічність симптомів гіпотиреозу в жінок

Симптоми	Гіпотиреоз		Здорові жінки		Чутли-вість	Специ-фічність	Прогно-стична цінність + рез.	Прогно-стична цінність - рез.	Розпо-всюдже-ність	p
	n=30	%	n=175	%						
Сухість шкіри	25	83,3	89	50,9	21,9	94,5	83,3	50,9	55,6	0,0001
Періодичний озноб	18	60,0	60	34,3	23,1	90,6	60,0	34,3	38,0	0,0047
Прибавка маси	20	66,7	52	29,7	27,8	92,5	66,7	29,7	35,1	0,0001
Періодичні запори	18	60,0	51	29,1	26,1	91,2	60,0	29,1	33,7	0,0010
Осиплість голосу	7	23,3	24	13,7	22,6	86,8	23,3	13,7	15,1	0,1237
Зниження слуху	3	10,0	15	8,6	16,7	85,6	10,0	8,6	8,8	0,4054
Відчуття повзання мурашок	5	10,0	23	13,1	17,9	85,9	16,7	13,1	13,7	0,3159
Зменшення пітливості	5	16,7	14	8,0	26,3	86,6	16,7	8,0	9,3	0,1196
Уповільнені рухи	5	16,7	20	11,4	20,0	86,1	16,7	11,4	12,2	0,2376
Огрубіння шкіри	7	16,7	12	6,9	36,8	87,6	23,3	6,9	9,3	0,0269
Похолодшання шкіри	8	23,3	20	11,4	28,6	87,6	26,7	11,4	13,7	0,0410
Набряки навколо очей	16	26,7	46	26,3	25,8	90,2	53,3	26,3	30,2	0,0035

Продовження табл. 3.6

Симптоми	Жінки з гіпотиреоз		Здорові жінки		Чутли-вість	Специ-фічність	Прогно-стична цінність + рез.	Прогно-стична цінність - рез.	Розпов-сюдже-ність	p
	n=30	%	n=175	%						
Порушення пам’яті	18	53,3	49	28,0	26,9	91,3	60,0	28,0	32,7	0,0007
Слабкість	19	60,0	99	56,6	16,1	87,4	63,3	56,6	57,5	0,2405
Сонливість	20	63,3	84	48,0	19,2	90,1	66,7	48,0	50,7	0,0249
Уповільнення мови	4	66,7	11	6,3	26,7	86,3	13,3	6,3	7,3	0,1480
Стовщення язика	2	13,3	1	0,6	66,7	86,1	6,7	10,6	1,5	0,2054
Набряклість обличчя	10	6,7	28	16,0	26,3	88,0	33,3	16,0	18,5	0,0316
Блідість шкіри	8	13,3	45	25,7	15,1	85,5	26,7	25,7	25,9	0,4567
Підвищений АТ	7	26,7	44	25,1	13,7	85,1	23,3	25,1	24,9	0,4151
Урежіння брів	0	23,3	2	1,1	0	85,2	0	1,1	1,0	>0,05
Випадіння волосся	21	70,0	79	45,1	21,0	91,4	70,0	45,1	48,8	0,0040
Набряк кінцівок	10	33,3	52	29,7	16,1	86,0	33,3	29,7	30,2	0,3489
Відсутність апетиту	6	20,0	18	10,3	25,0	86,7	20,0	10,3	11,7	0,1089
Болі в області серця	13	43,3	43	24,6	23,2	88,6	43,3	24,6	27,3	0,0281
Ламкість нігтів	20	66,7	87	49,7	18,7	80,8	66,7	49,7	52,2	0,0371
Депресія	16	53,3	76	43,	17,4	87,6	53,3	43,4	44,9	0,1586
Болі в м’язах	12	40,0	26	14,9	31,6	89,2	40,0	14,9	18,5	0,0054
Болі в суглобах	10	33,3	30	17,1	25,0	87,9	33,3	17,1	19,5	0,0411

Таблиця 3.7

Розподіл симптомів гіпотиреозу за ступенем тяжкості

Показник	Здорові жінки, n=175				Жінки з гіпотиреозом, n=30			
	немає	слабко	помірно	сильно	немає	слабко	помірно	сильно
Сухість шкіри	49,1	27,4	21,1	2,3	16,7	6,7	30,0	16,7
Періодичний озноб	65,7	12,0	16,6	5,7	40,0	23,3	13,3	23,3
Прибавка маси тіла	70,3	11,4	12,0	6,3	33,3	30,0	23,3	13,3
Запори	70,9	11,4	14,3	3,4	40,0	36,7	13,3	10,0
Осиплість голосу	86,3	9,1	2,9	1,7	76,7	20,0	0	3,3
Зниження слуху	91,3	6,9	1,7	0	90,0	10,0	0	0
Відчуття повзання мурашок	86,9	8,0	5,1	0	83,3	6,7	6,7	3,3
Зменшення пітливості	92,0	5,7	2,3	0	83,3	10,0	6,7	0
Уповільнені рухи	88,6	6,9	4,0	0,6	83,3	10,0	6,7	0
Огрубіння шкіри	93,1	5,7	1,0	0	76,7	16,7	3,3	3,3
Похолодшання шкіри	88,6	6,9	2,9	1,7	73,3	13,3	10,0	3,3
Набряки навколо очей	73,7	14,9	9,7	1,7	46,7	33,3	13,3	6,7
Порушення пам’яті	72,0	18,9	6,9	2,3	40,0	40,0	13,3	6,7
Слабкість	43,4	34,3	18,3	4,0	36,7	33,3	23,3	6,7
Сонливість	52,0	25,1	18,9	4,0	33,3	33,3	26,7	6,7
Уповільнена мова	93,7	4,0	1,7	0,6	86,7	10,0	0	3,3

Продовження табл. 3.7

Показник	Здорові жінки, n=175				Жінки з гіпотиреозом, n=30			
	немає	слабко	помірно	сильно	немає	слабко	помірно	сильно
Стовщення язика	99,4	0,6	0	0	93,3	0	6,7	0
Набряклість обличчя	84,0	12,0	4,0	0	66,7	26,7	0	6,7
Блідість шкіри	74,3	17,7	7,4	0,6	73,3	6,7	13,3	6,7
Підвищений АТ	74,9	18,3	4,6	1,7	76,7	100	10,0	3,3
Урежіння брів	98,9	1,1	0	0	100,0	0	0	0
Підсилене випадіння волосся	54,9	30,3	10,3	4,6	30,0	26,7	23,3	20,0
Набряклість кінцівок	70,3	17,7	9,1	2,9	66,7	26,7	6,7	0
Відсутність апетиту	89,7	6,9	3,4	0	80,0	13,3	3,3	3,3
Біль в області серця	75,4	18,9	5,7	0	56,7	16,7	26,7	0
Ламкість нігтів	50,3	25,1	10,9	3,4	33,3	23,3	16,7	13,3
Депресія	56,6	30,9	8,0	4,6	46,7	33,3	10,0	10,0
Біль в м’язах	85,1	9,1	5,1	0,6	60,0	30,0	3,3	6,7
Біль в суглобах	82,9	10,3	5,7	1,1	66,7	20,0	6,7	6,7

Таким чином, результати анкетування, проведеного у жінок з безпліддям, продемонстрували низьку діагностичну цінність клінічної симптоматики гіпотиреозу в порівняно з лабораторною діагностикою у верифікації даного діагнозу у жінок репродуктивного віку, страждаючих на безпліддя. Аналіз співвідношення чутливості і специфічності класичних симптомів гіпотиреозу показав, що відсутність симптомів гіпотиреозу з більшою вірогідністю свідчить про відсутність гіпотиреозу, ніж наявність симптомів про наявність гіпотиреозу.

3.4 Стан репродуктивної системи жінок з безпліддям з урахуванням патології ЩЗ

Для з'ясування ролі і місця тиреоїдної патології в генезі порушень репродуктивної функції жінки 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 всі жінки були розподілені 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. Дані про структуру причин безпліддя пацієнток залежно від виявленої патології ЩЗ відображені в таблиці 3.8.

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%, $p<0,05$).

Таблиця 3.8

Причини безпліддя у обстежуваних жінок з урахуванням патології ЩЗ

Фактори безпліддя	Група 1, n=119		Група 2, n=47		Група 3, n=30		Група 4, n=39		Група 5,n=128	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Трубно-перитонеальний	31	26,2	13	27,6	7	23,3	13	33,3	51	39,8
Чоловічий	12	10,1	7	14,9	4	13,1	9	23,1	22	17,2
Ендокринний	25	21	14	29,8*	7	23,3*	7	17,9	19	14,8
ЗГЕ	41	34,4*	11	23,4*	8	26,6*	6	15,4	17	13,3
Нез’ясованого генезу	9	7,5	2	4,2	3	10	3	7,7	12	9,4
Матковий	1	0,8	-	-	1	3,3	1	2,5	7	5,4

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ відносно до показників групи без патології ЩЗ.

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; 33,3%) 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.

Ми провели порівняльний аналіз характеру МЦ у пацієнток залежно від наявності патології ЩЗ (табл. 3.9).

Як видно з представлених даних, в структурі порушень тривалості менструального циклу у жінок з АІТ переважала олігоменорея (16,8%); поліменорея відмічена в 5,9%, аменорея – у 2,5% пацієнток. Зміни тривалості менструальної кровотечі у вигляді гіперменореї виявлені у 15,1% жінок, тоді як мізерні менструації (гіпоменорея) мали місце у 6,7% пацієнток. Дисменорея виявлялася достовірно частіше у жінок з АІТ порівняно з пацієнтками з еутиреоїдним зобом (26,9 і 10,2%), $p<0,05$) і жінками без патології ЩЗ (26,9 і 12,5%) ($p<0,05$)

Практично у кожної четвертої жінки з гіпотиреозом і безпліддям відмічені порушення тривалості МЦ, в структурі яких переважала олігоменорея (25,5 і 23,3%), що достовірно відрізнялося від аналогічного показника в групі порівняння (9,4%) ($p<0,05$). Порушення тривалості менструальної кровотечі у вигляді гіперменореї відмічені в 14,9 і 13,3% жінок з гіпотиреозом, що істотно не перевищувало аналогічний показник в групі з еутиреоїдним зобом (7,7%) і в групі порівняння (7,8%) ($p>0,05$). Практично кожна четверта пацієнтка як з виявленим, так і з компенсованим гіпотиреозом (25,5% і 26,6%) відзначала у тій або іншій мірі вираженості дисменорею, що було удвічі частіше, ніж в групі з еутиреоїдним зобом і групі порівняння (10,2% і 12,5%) ($p<0,05$).

Таблиця 3.9

Особливості менструальної функції у обстежених жінок з урахуванням патології ЩЗ

Менструальна функція	Група 1, n=119		Група 2, n=47		Група ,3 n=30		Група 4, n=39		Група 5, n=128	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Регулярний ритм з менархе	107	89,9	40	85,1	27	90	32	85,1	112	87,5
Олігоменорея з менархе	11	9,2	6	12,7	3	10	6	15,4	16	12,5
Аменорея первинна	1	0,8	1	2,1	-	-	1	2,5	-	
Вік менархе, роки										
10-11 року	67	56,3	23	48,9	14	46,6	16	41,0	59	46,1
12-14 року	49	41,1	22	46,8	16	53,4	22	56,4	68	53,1
15-18 року	2	1,7	1	2,1	-	-	-	-	1	0,8
Тривалість менструацій на момент обстеження, дні										
3-7	92	77,3	36	76,6	25	83,3	35	89,7	112	87,5
Менше 3 (гіпоменорея)	8	6,7	3	6,4	1	3,4	-	-	6	4,7
8 і більше (гіперменорея/ меноррагія)	18	15,1	7	14,9	4	13,3	3	7,7	10	7,8

Продовження табл. 3.7

Менструальна функція	Група 1, n=119		Група 2, n=47		Група ,3 n=30		Група 4, n=39		Група 5, n=128	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Тривалість менструального циклу на момент обстеження, дні										
Від 21 до 35	89	74,8	31	65,9	22	73,3	32	82,1	112	87,5
Менше 21	7	5,9	3	6,4	1	3,4	-	-	4	3,1
Більше 35 (олігоменорея)	20	16,8	12	25,5*	7	23,3*	6	15,4	12	9,4
Аменорея первинна	1	0,8	1	4,2	-	-	1	2,5	-	-
Аменорея вторинна	2	1,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Дисменорея	32	26,9***	12	25,5***	8	26,6*	4	10,2	16	12,5

Примітки:

1. достовірність *p<0,05 відносно до показників групи без патології ЩЗ;
2. достовірність ***p<0,05 відносно до показників групи пацієнток з еутиреоїдним зобом.

Порушення тривалості менструального циклу менструальної кровотечі, а також частота дисменореї у жінок з еутиреоїдним зобом зустрічалися приблизно з такою ж частотою, як і в групі жінок без патології ЩЗ.

Нами проведений аналіз характеру і частоти гінекологічної патології у обстежуваних пацієнток (табл. 3.10).

Як видно з представлених даних, у жінок з АІТ достовірно частіше наголошувалися ЗГЕ (34,4%) і фіброзно-кістозна мастопатія (15,9%) порівняно з аналогічними показниками в групі пацієнток з еутиреоїдним зобом (15,4 і 7,7%), ($p<0,05$) і у жінок без патології ЩЗ (13,3 і 7,8%) ($p<0,05$). Достовірних відмінностей в поширеності інших гінекологічних захворювань жінок 1 групи відмічено не було.

У групі пацієнток з гіпотиреозом порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ достовірно частіше наголошувався СПКЯ (29,8%, 23,3% і 14,8%), ($p<0,05$), ЗГЕ (23,4%, 26,6% і 13,3%), ($p<0,05$) і фіброзно-кістозна мастопатія (19,1%, 20,0% і 7,8%) ($p<0,05$). Число жінок з виявленою фіброзно-кістозною мастопатією було також достовірне вище в групі жінок з виявленим гіпотиреозом порівняно з аналогічним показником в групі пацієнток з еутиреоїдним зобом (19,1% і 7,7%) ($p<0,05$). Нами не виявлено достовірних відмінностей в структурі гінекологічної патології у пацієнток з еутиреоїдним зобом в порівняно з жінками без патології ЩЗ.

Нами проведений аналіз функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на підставі дослідження концентрацій гормонів в плазмі крові у досліджуваних пацієнток, результати якого представлені в таблиці 3.11.

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 вище в досліджуваній групі жінок на відміну від групи жінок без патології ЩЗ ($p<0,05$).

Таблиця 3.10

Структура гінекологічної патології у жінок із безпліддям з урахуванням патології ЩЗ

Захворювання	Група 1, n=119		Група 2, n=47		Група ,3 n=30		Група 4, n=39		Група 5, n=128	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Міома матки	17	14,2	6	12,7	4	13,3	6	12,7	24	18,7
Аденоміоз	4	3,3	3	6,4	1	3,3	3	7,7	6	4,6
СПКЯ	25	21	14	29,**	7	23,3	7	17,9	19	14,8
Фіброзно-кістозна мастопатія	19	15,9***	9	19,1***	6	20,0*	3	7,7	10	7,8
Спайковий процес в малому тазі	31	26,2	13	27,6	7	23,3	13	33,3	51	39,8
ЗГЕ	41	34,4*	11	23,4*	8	26,6*	6	15,4	17	13,3
Поліпи ендометрія	3	2,5	2	4,2	-	-	2	4,2	5	3,9
Гіперплазія ендометрія	7	5,9	4	8,5	2	6,6	-	-	8	6,25
Ектопія шийки матки	17	14,2	8	17,0	5	16,6	6	15,4	24	18,7
Зріла тератома яєчника	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	2	1,6

Примітки:

1. достовірність *p<0,05 відносно до показників групи без патології ЩЗ;
2. достовірність ***p<0,05 відносно до показників групи пацієнток з еутиреоїдним зобом.

Таблиця 3.11

Концентрація гормонів в плазмі крові в пацієнток з безпліддям з урахуванням патології ЩЗ,

Параметр	Група 1, n=119	Група 2, n=47	Група ,3 n=30	Група 4, n=39	Група 5, n=128
ЛГ (МО/л)	11,2±1,3*	14,9±1,5*	10,9±3,7	8,6±0,2	8,3±0,6
ФСГ (МО/мл)	12,8±2,5*	9,8±1,3	8,9±1,1	7,6±1,	38,7±0,7
Е2 (кмоль/л)	217,2±19,8	217,2±22,0	232,0±18,6	207,2±14,6	211,3±15,9
Т (нмоль/л)	1,7±0,2	2,0±0,2	1,9±0,1	1,7±0,2	1,6±0,1
Прл (мМО/мл)	290,8±27,0	293,8±19,9	244,3±16,7	267,8±12,6	280,2±13,3
Кортизол (нмоль/л)	355,8±21,9	356,4±27,6	248,1±24,9	316,4±12,9	328,1±13,1
ДГЕ-С (кмоль/л)	4,7±0,3	4,1±0,4	3,6±0,4	3,1±0,3	3,4±0,3
17-ОП (нмоль/л)	3,3±0,6	3,1±0,5	2,9±0,3	2,6±0,2	2,7±0,3

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ відносно до показників групи без патології ЩЗ.

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, $p<0,05$). Як видно з представлених даних, середні концентрації гормонів в групах 4 і 5 були в межах нормативних значень і достовірно не відрізнялися між собою.

Особливості репродуктивного анамнезу у жінок 251 жінок у віці 32,3±0,9 року з вторинним безпліддям залежно від виявленої патології ЩЗ проаналізовані в чотирьох групах, представлених вище. Крім того, групу 5 склали 3 пацієнтки з тиреотоксикозом, у т. ч. 2 жінки з маніфестным тиреотоксикозом, зумовленим ХГ (0,4%), і 1 жінка з субклінічним тиреотоксикозом (0,2%), Група 6– 258 пацієнток без патології ЩЗ. Дані представлені в таблиці 3.12, з яких видно, щосприятливий результат вагітності у вигляді термінових неускладнених пологів у пацієнток з АІТ у відмічений в 2 рази рідше, ніж в групі порівняння (5,0 і 10,8%; $p<0,05$). Відмічена висока частота невиношування вагітності у жінок з АІТ (мимовільні викидні (18,5%) і вагітності, що не розвиваються (16,8%), в 2,0-2,4 рази, що перевищує аналогічні показники в групі порівняння (7,7 і 7,7%; $p<0,05$).

У пацієнток з гіпотиреозом мимовільні викидні і вагітності, що не розвиваються, також відмічені в 2 рази частіше, ніж в групі порівняння (14,9; 14,9 і 7,7%; $p<0,05$). Вагітності, що не розвиваються, відмічені достовірно частіше у жінок з компенсованим гіпотиреозом, н в групі порівняння (20,0 і 1,1%; $p<0,05$).

При проведенні тиреоїдного скринінгу в когорті безплідних жінок було виявлено лише 3 (0,6%) пацієнтки з тиреотоксикозом у віці 31,6±0,5 року, у т. ч. 2 жінки з маніфестним тиреотоксикозом, обумовленим ХГ (0,4%) і 1 жінка з субклінічним тиреотоксикозом неясної етіології (0,2%).

Таблиця 3.12

Репродуктивний анамнез жінок з вторинним безпліддям з урахуванням патології ЩЗ

Наслідки вагітностей	Група 1, n=119		Група 2, n=47		Група ,3 n=30		Група 4, n=39		Група 5, n=128		Група 6 контроль, n=258		Жінки з вторинним безпліддям, n=251	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Термінові пологи	6	5,0*	3	6,3	4	13,3	7	17,9	-	-	28	10,8	48	19,1
Передчасні пологи	4	3,4	1	2,1*	2	6,7	2	5,1	-	-	18	6,9	27	10,7
Штучний аборт	3	2,5*	5	10,6	4	13,3	6	15,4	1	33,3	22	8,5	41	16,3
Мимовільний викидень	22	18,5*	7	14,9*	4	13,3	4	10,2	1	33,3	20	7,7	58	23,1
Вагітність, що не розвивається	20	16,8*	7	14,9*	6	20,0*	4	10,2	-	-	20	7,7	57	22,7
Позаматкова вагітність	2	1,6*	2	4,2	3	10	13	33,3*	-	-	28	10,8	48	19,1
Всього вагітностей	57	47,9	25	53,2	23	76,7	36	92,3	2	66,7	136	52,7	279	111

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

В однієї з двох жінок з маніфестным тиреотоксикозом мало місце вторинне безпліддя трубно-перитонеального генезу (у анамнезі – 1 штучний аборт і 1 мимовільний викидень в І триместрі вагітності), в іншої – первинне безпліддя, обумовлене ЗГЕ. У пацієнтки з субклінічним тиреотоксикозом мало місце первинне безпліддя, обумовлене чоловічим фактором. У всіх трьох жінок відмічений регулярний МЦ і підтверджена наявність овуляції на підставі визначення концентрації П в плазмі крові в середину лютеїнової фази циклу. В однієї з двох жінок з маніфестним тиреотоксикозом і безпліддям, обумовленим ЗГЕ, за даними УЗД органів малого тазі виявлена міжм'язова міома матки діаметром 2,0 см і ектопія шийки матки на підставі результатів кольпоскопії; ЗГЕ у цієї пацієнтки верифікований після проведення лапароскопії. У іншої жінки з маніфестним тиреотоксикозом і безпліддям трубно-перитонеального генезу при лапароскопії виявлений виражений спайковий процес в малому тазі. У жінки з субклінічним тиреотоксикозом при обстеженні не виявлено клінічно значимої гінекологічної патології.

Всі жінки з вперше виявленим тиреотоксикозом були направлені до ендокринолога, де після дообстеження виявлено, що обидва випадки маніфестного тиреотоксикозу було обумовлено ХГ, і їм була рекомендована тиреостатична терапія. Пацієнтці з субклінічним тиреотоксикозом і відсутністю клінічно значимої ендокринної патології було рекомендовано динамічне спостереження.

3.5 Клініко-лабораторна характеристика жінок з аутоімунним тиреоїдитом і безпліддям

Враховуючи, що найчисленнішу групу серед обстежених жінок склали пацієнтки з носійством антитиреоїдних антитіл, а також обговорювану в літературі роль аутоіммунних тиреопатій в генезі безпліддя, ми визнали доцільним провести поглиблену оцінку стану репродуктивної системи у жінок з АІТ.

Перш за все, ми провели аналіз поширеності носійства АТ-ТПО (маркерів аутоіммунних тиреопатий) залежно від причини безпліддя (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Розповсюдженість АТ-ЩЗ у жінок з безпліддям, n=496

Фактори безпліддя	Вік (роки)	n	%	АТ-ТПО		RR (відн. ризик)	95% (ДІ)
				n	%		
Жіночий	32,3±0,6	327	65,9	98	29,9*	3,43	1,65-7,08
Чоловічий	31,6±0,9	126	25,4	12	9,5	1,09	0,45-2,65
Ідіопатичне	33,0±1,2	43	8,7	9	20,9*	2,39	1,05-5,97
Всього	32,3±0,3	496	100	119	24,0*	2,74	1,32-5,66
Контроль (фертильні)	31,7±0,3	80	-	7	8,7	-	-

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

Як видно з представлених даних, носійство АТ-ТПО достовірно частіше відмічене при жіночому безплідді (29,9%) і безплідді неясного генезу (20,9%) порівняно з групою фертильних жінок (8,7%) ($p<0,05$).

Далі ми провели порівняльний аналіз поширеності антитиреоїдних антитіл при різних причинах жіночого безпліддя (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Розповсюдженість АТ-ЩЗ при різних факторах жіночого безпліддя, n=327

Фактори	n	АТ-ТПО	%	RR (віднос. ризик)	95% (ДІ)
ЗГЕ	119	41	34,4*	3,94	1,86-8,33
Ендокриннй	76	25	32,9*	3,76	1,73-8,17
Трубно-перитонеальний	121	31	25,6*	3,00	1,39-6,48
Матковий	11	1	9,1	1,02	0,41-1,26
Всього	327	98	29,9*	3,43	1,65-7,08
Контроль (фертильні)	80	7	8,7	-	-

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

Дані, представлені в таблиці, свідчать про те, що носійство АТ-ТПО у пацієнток з різними факторами жіночого безпліддя найчастіше асоціювалося із ЗГЕ, ендокринним і трубно-перитонеальним факторами і було відмічено достовірно вище, ніж в групі фертильних жінок (p<0,05).

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). Дані представлені в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Розподіл показників АМГ у обстежуваних жінок

АМГ, нг/мл	Основна група, n=31		Контрольна група, n=36		p
Низький рівень (0,1-0,9)	15	48,4*	6	16,7	0,0082
Середній рівень (1,0-2,5)	9	29,0*	20	55,6	0,0297
Високий рівень (>2,5)	7	22,6	10	27,8	0,6420

Примітка. Достовірність * p<0,05 відносно до показників групи контролю.

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 АА/ІГ 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 і у жінок без патології ЩЗ. У таблиці 3.16 представлені середні концентрації АМГ і ФСГ у жінок обох груп.

Таблиця 3.16

Середні концентрації АМГ і ФСГ в плазмі крові у обстежуваних пацієнток

Параметр	Основна група, n=31	Контрольна група, n=36
АМГ (нг/мл)	1,7±0,7*	2,4±0,14
ФСГ (МО/мл)	12,3±2,2*	7,5±0,5

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

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.

Відомо, що вік жінки є незалежним фактором, що об'єктивно відображає стан оваріального резерву. Ми провели аналіз розподілу рівнів АМГ у пацієнток досліджуваної групи залежно від віку, виділивши жінок в 3 вікових групи – від 20 до 27 року, від 28 до 35 року і від 36 до 43 року.

Аналіз розподілу показників АМГ у пацієнток з АІТ залежно від віку представлений в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Розподіл показників АМГ у пацієнток з АІТ в різних вікових групах

Показник АМГ, нг/мл	20-27 років	28-35 років	36-43 роки
Низький рівень (0,1-0,9)	2 (22,2%)	7 (58,4%)	6 (60%)
Середній рівень (1,0-2,5)	4 (44%)	3 (25%)	2 (20%)
Високий рівень (>2,5)	3 (33%)	2 (16,6%)	2 (20%)

Представлений в таблиці розподіл наочно демонструє істотну частку низького рівня АМГ не лише серед пацієнток старшого віку (60%), але і більше, ніж в половини жінок у віці 28-35 років (58,4%). Середній рівень АМГ в основному переважав у молодих жінок (44,5%). Високий рівень АМГ більше

2,5 нг/мг було зафіксовано лише у 33,3% пацієнток у віці 18-27 років і лише у 16,6% жінок у віці 28-35 року.

Таким чином, у жінок з АІТ молодого і середнього віку переважали низькі і середні рівні АМГ, тоді як високий рівень АМГ мав місце лише у кожної третьої жінки у віці 20-27 року і у кожної 6-ої пацієнтки у віці 28-35 років.

Для уточнення стану оваріального резерву ми досліджували також об'єм яєчників і число антральних фолікулів, істотними факторами комплексної оцінки наявного оваріального резерву за допомогою трансвагінального УЗД (ТВУЗД), виконаного на 3-4-й день МЦ. Отримані дані представлені в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Ехографічні характеристики яєчників у обстежуваних жінок

Параметр	Основна група, n=31	Контрольна група, n=36
Об'єм яєчників, см	6,2±2,1	6,6±2,0
Число астральних фолікулів d 2-10 мм	5,9±1,2*	7,6±1,5

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

Як видно з представлених даних, 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; $p<0,05$).

Ми провели порівняльну оцінку показників об'єму яєчників у пацієнток обох груп, результати якої представлені в таблиці 3.19. При порівняльному аналізі об'єму яєчників у жінок з АІТ і пацієнтками без патології ЩЗ виявлено, що об'єм яєчників <5 см^3 зустрічався у 42% пацієнток з АІТ, що було достовірне вище за аналогічний показник в групі контролю (11,1%) ($p<0,05$). В той же час нормальний об'єм яєчників (5-10 см^3) в досліджуваній групі виявлений в 45,1% випадків, тоді як в контрольній групі – у більшості жінок

72,2% (p<0,05). Об'єм яєчників >10 см^3 в обох групах відмічений в 12,9 і 16,6% відповідно (p>0,05).

Таблиця 3.19

Розподіл показників обсягу яєчників у обстежуваних пацієнток

Показник	Основна група, n=31		Контрольна група, n=36		p
Об'єм яєчників < 5, см^3	13	42*	4	11,1	0,0050
5-10	14	45,1*	26	72,2	0,0282
> 10	4	12,9	6	16,6	0,6504

Примітка. Достовірність * p<0,05 відносно до показників групи контролю.

Таким чином, не дивлячись на відсутність достовірних відмінностей в 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, чим 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 порівняльний аналіз анамнестичних даних про число безуспішних спроб ЕКЗ у 119 жінок з АІТ і у 128 жінок без патології ЩЗ, дані представлені в таблиці 3.20.

Таблиця 3.20

Кількість невдалих спроб ЕКЗ у досліджуваних пацієнток

Кількість невдалих спроб ЕКЗ	АІТ, n=119		Жінки без патології ЩЗ, n=128	
	n	%	n	%
Від 1 до 6 спроб	30	25,2	36	28,1
Від 1 до 2 спроби	14	46,7*	28	77,8
Від 3 і більше спроб	16	53,3*	8	22,2

Примітка. Достовірність * p<0,05 відносно до показників групи контролю.

Результати проведеного аналізу показали, що від 1 до 6 невдалих спроб ЕКЗ мали 25,2% жінок з АІТ і 28,1% пацієнток без патології ЩЗ, що не мало достовірних відмінностей (p>0,05). Проте розподіл по числу спроб ЕКЗ в обох групах показало, що 1-2 спроби ЕКЗ в анамнезі мали 46,7% жінок з АІТ і 77,8% пацієнток без патології ЩЗ (p<0,05), тоді як від 3-х і більш безуспішних спроб ЕКЗ відзначили більше половини жінок досліджуваної групи (53,3%) і лише кожна п'ята пацієнтка групи порівняння (22,2%) (p<0,05) (рис. 3.1).

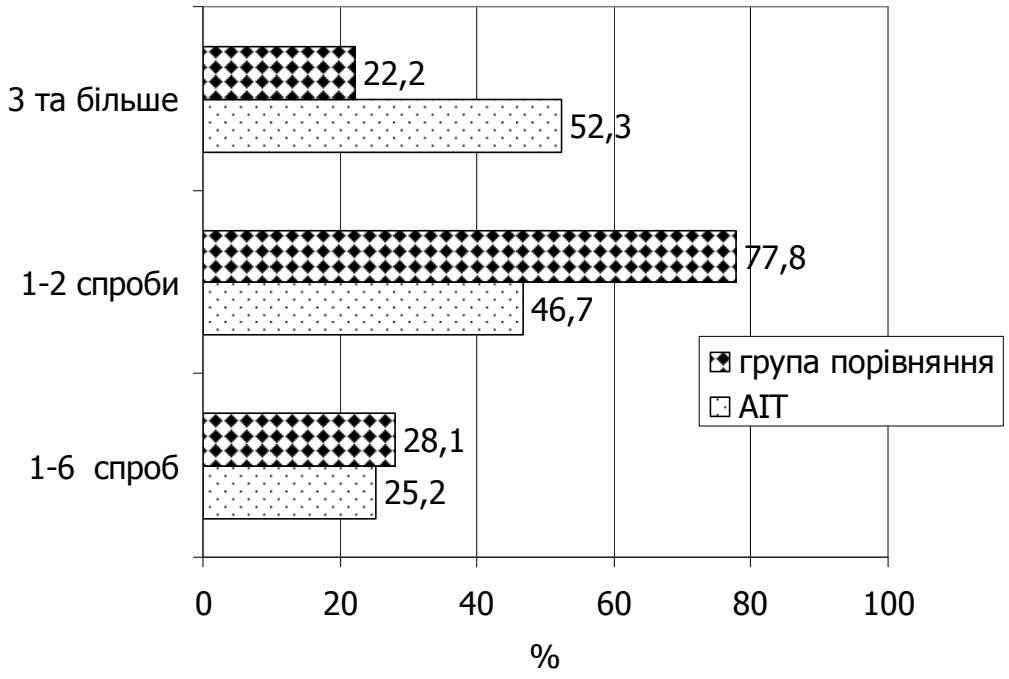

Рис. 3.1. Кількість невдалих спроб ЕКЗ в жінок з АІТ.

Таким чином, для жінок з безпліддям і АІТ характерні повторні несприятливі результати ДРТ.

Нами проаналізовані особливості реалізації репродуктивної функції у жінок з АІТ в програмі ЕКЗ.

Підставою для цього з'явилися дискусійні питання, що стосуються передбачуваної ролі антитиреоїдних антитіл як фактора несприятливих результатів програм ДРТ і ранніх репродуктивних втрат [60, 85]. Це дозволило нам вивчити у відповідь реакцію яєчників на стимуляцію суперовуляції, параметри фолікулогенезу, кількість і якість ооцитів, процеси запліднення і дроблення

ембріонів в програмі ЕКЗ у жінок з АІТ, провести порівняльну оцінку ефективності програми ЕКЗ і ПЕ у жінок з АІТ порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ, оцінити функцію ЩЗ у жінок з АІТ залежно від ефективності проведеної програми АЧ.

Ми провели порівняльну оцінку активності фолікулогенезу, ступеня зрілості і життєздатності ооцитів, активності процесу дроблення ембріонів в програмі ЕКЗ у жінок з АІТ і у пацієнток без патології ЩЗ з трубно-перитонеальним фактором безпліддя, результати якої представлені в таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

Параметри фолікулогенезу, оогенезу та раннього ембріогенезу в програмі ЕКЗ у пацієнток досліджуваних груп

Параметри	Основна група, n=31	Контрольна група, n=36	p
Середнє число аспірованих фолікулів	5,9±1,2*	7,6±1,5	0,0412
Середнє число ооцитів	3,8±1,1	4,7±0,6	0,2239
Середнє число ембріонів	2,2±0,2	2,6±0,4	0,5875
Число бластоцист	1,6±0,2*	2,4±0,3	0,0246
% формування бластоцист	70,8%	92,3%	0,0282

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю (Манн-Уїтні).

Як видно з представлених даних, у жінок з АІТ в програмі ЕКЗ виявлені достовірно нижчі показники фолікулогенезу і ембріогенезу порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ.

Результати оцінки ефективності програми ЕКЗ і ПЕ у пацієнток з АІТ (1 група), гіпотиреозом (2 група) і без патології ЩЗ (3 група) представлені в таблиці 3.22.

Таблиця 3.22

Ефективність програми ЕКЗ і ППЕ у обстежуваних пацієнток

Параметри	Група 1	Група 2	Група 3
Число жінок	89	77	128
Число циклів стимуляції	102	89	131
Число ПЕ	117	93	142
Число отриманих вагітностей	26	25	46
Частота настання вагітності на ПЕ	22,2*	26,1	32,4
Частота настання вагітності на число циклів стимуляції (%)	25,5	28,1	35,1

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи без патології ЩЗ.

Частота настання вагітності з розрахунку на ПЕ у пацієнток з АІТ була в 1,5 рази нижче порівняно з жінками без патології ЩЗ (22,2 і 32,4%) ($p<0,05$). У жінок з компенсованим гіпотиреозом частота настання вагітності з розрахунку на ПЕ достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у пацієнток з АІТ і жінками без патології ЩЗ (26,1; 22,2 і 32,4% відповідно) ($p>0,05$). Частота настання вагітності з розрахунку на число циклів стимуляції у пацієнток досліджуваних груп достовірно не відрізнялися (25,5; 28,1 і 35,1%) ($p>0,05$).

Отже, ефективність програми ЕКЗ з розрахунку на ПЕ була достовірно нижче у жінок з АІТ порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ.

Ми провели аналіз результатів вагітностей, що настали, у пацієнток з АІТ (група 1) порівняно з пацієнтками з гіпотиреозом, виявленим нами в ході скринінгу і компенсованим на початок проведення програми ЕКЗ (група 2) і жінками без патології ЩЗ (група 3) (табл. 3.23). При аналізі результатів що настали в програмі ЕКЗ вагітностей встановлено, що у пацієнток з АІТ частота репродуктивних втрат була достовірно вище, ніж у жінок без патології ЩЗ (19,2 і б,5%) ($p<0,05$).

Таблиця 3.23

Наслідки настання вагітностей у обстежуваних жінок

Параметри	Група 1	Група 2	Група 3
Кількість вагітностей після ЕКЗ	26	25	46
Без репродуктивних втрат (%)	80,8	-	93,5
Репродуктивні втрати (%)	19,2*	-	6,5

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ відносно до показників групи порівняння.

В ході роботи провели оцінку функції ЩЗ у жінок з АІТ залежно від результату індукованого циклу у 26 пацієнток з підтвердженою біохімічною вагітністю і у 63 жінок з несприятливим результатом програми ЕКЗ, результати якої представлені в таблиці 3.24.

З представлених даних видно, що в групі жінок з АІТ в неефективному циклі ЕКЗ відмічено достовірне підвищення рівня ТТГ в порівняно з ефективним циклом (4,8±0,5 і 2,9±0,5 відповідно, $p<0,05$). Отримані дані свідчать про зниження компенсаторних можливостей ЩЗ при АІТ на тлі стимуляції суперовуляції в неефективному циклі ЕКЗ.

Таблиця 3.24

Динаміка рівнів ТТГ і fT4 в жінок з ААІТ в залежності від наслідку індукованого циклу

Час дослідження	Неефективний цикл, ЕКЗ n=63		Ефективний цикл ЕКЗ, n=26	
	ТТГ (мОд/л)	fT4 (пмоль/л)	ТТГ (мОд/л)	fT4 (пмоль/л)
Початково	2,2±0,1	13,9±0,2	2,0±0,3	13,6±0,4
День ППЕ	3,6±0,6	13,3±0,4	3,4±0,5	13,8±0,6
День визначення β-ХГЛ	4,8±0,5*	13,1±0,5	2,9±0,5	14,0±0,4

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ порівняно з групою 2.

3.6 Стан імунної системи у пацієнток досліджуваних груп

Ми провели комплексне імунологічне дослідження, що включає 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). Результати порівняльної оцінки рівнів антитіл до фосфоліпідів і їх кофакторів представлені в таблиці 3.25.

Таблиця 3.25

Частота зустрічання підвищених рівнів антитіл до фосфоліпідів та їх кофакторів у сироватці пацієнток досліджуваних груп

Параметри	Основна група, n=57		Група порівняння, n=25		Контрольна група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
АТ до кардіоліпіну						
IgM	7	12,3*/**	0	0	0	0
IgG	3	5,3	1	4	0	0
АТ до В2-глікопротеїну-1						
IgM	10	17,5*/**	1	4,0	0	0
IgG	5	8,8	2	8,0	0	0
АТ до фосфатиділсерину						
IgM	3	5,3	2	8,0	0	0
IgG	6	10,5*/**	0	0	0	0
АТ до протромбіну						
IgM	0	0	0	0	0	0
IgG	2	3,5	1	4	0	0
АТ до аннексину						
IgM	2	3,5	1	4	0	0
IgG	1	1,8	0	0	0	0

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** $p<0,05$ статистично достовірно відносно до групи контролю.

З представлених в таблиці даних видно, 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% і 0% p<0,05); антитіл до фосфатидил-серину класу G (10,5%, 0% і 0%, p<0,05). У останніх показниках 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 62-глікопротеїну-1 Ig класу М (3,1±0,7; 2,2±0,8 і 1,9±0,7; p<0,05) (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

Середні значення антитіл до фосфоліпідів та їх кофакторів у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп

Параметри	Основна група, n=57		Група порівняння, n=25		Контрольна група, n=22	
АТ до кардіоліпіну						
IgM	2,3±0,4*/**		1,7±0,6		1,6±0,7	
IgG	2,6±1,6		1,7±0,7		1,7±0,8	
АТ до В2-глікопротеїну-1						
IgM (n<30)	4	6,7	3	7,5	4	18,2
IgG (n<30)	16	26,6	9	22,5	5	22,7
Обидва види АТ до П	4	6,7	3	7,5	1	4,5
АТ до рХГл (МО/мл)						
IgM (n<30)	12	20,0*/**	3	7,5	1	4,5
IgG (n<30)	8	13,3	4	10,0	2	9,1
Обидва види АТ до β-ХГЛ	6	10	3	7,5	1	4,5

Примітка. Достовірність * p<0,05 статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** p<0,05 статистично достовірно відносно до групи контролю.

Частота зустрічання антинуклеарних антитіл, антитіл до односпіральної і двоспіральної ДНК у пацієнток обох груп дослідження представлена в таблиці 3.27.

Таблиця 3.27

Частота зустрічання підвищених рівнів антинуклеарних антитіл, антитіл до односпіральної (рекомбінантної) ДНК та до двохспіральної (нативної) ДНК

Параметри	Основна група, n=57		Група порівняння, n=25		Контрольна група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антинуклеарні антитіла						
Index value (n<0,5)	1	1,8	0	0	0	0
АТ до односпіральної (реконмбінантної) ДНК						
IgG (Од/мл) (n<20)		7,0	2	8,0	1	4,5
АТ до двохспіральної (нативної) ДНК						
IgG (Од/мл) (n<20)	1	1,8	0	0	0	0

Підвищений рівень антинуклеарних антитіл був виявлений лише у 1 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 1 пацієнтки основної групи дослідження з первинним безпліддям був збільшений титр антитіл як до односпіральної, так і до двоспіральної ДНК.

Частота зустрічання антиоваріальних антитіл представлена в таблиці 3.28.

Таблиця 3.28

Частота зустрічання антиоваріальних антитіл у сироватці крові пацієнток досліджуваних груп

Параметри	Основна група, n=57		Група порівняння, n=25		Контрольна група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антиоваріальні антитіла (Од/мл) (n<10)	6	10,5*/*	0	0	0	0

Примітка. Достовірність * p<0,05 відносно до показників групи контролю.

Підвищені рівні антиоваріальних антитіл відмічені у 6 (10,5%) пацієнток основної групи і не відмічені ні в групі порівняння, ні 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).

Частота зустрічання антитіл до прогестерону і ХГЛ в трьох групах представлена в таблиці 3.29.

Таблиця 3.29

Частота підвищених рівнів антитіл до прогестерону та антитіл до ХГЛ у пацієнток досліджуваних груп

Параметри	Основна група, n=607		Група порівняння, n=40		Контрольна група, n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Антитіла до П (МО/мл)						
IgM (n<30)	4	6,7	3	7,5	4	18,2
IgG (n<30)	16	26,6	9	22,5	5	22,7
Обидва види АТ до П	4	6,7	3	7,5	1	4,5
Антитіла до β-ХГЛ (МО/мл)						
IgM (n<30)	12	20,0*/**	3	7,5	1	4,5
IgG (n<30)	8	13,3	4	10,0	2	9,1
Обидва види АТ до ХГЛ	6	10	3	7,5	1	4,5

Примітка. Достовірність * p<0,05 статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** p<0,05 відносно до групи контролю.

Як видно з представлених даних, 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). Обоє виду 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 2 пацієнток основної групи виявлено поєднання антитіл до П і антитіл до ХГЛ.

Таким чином, у пацієнток основної групи дослідження була виявлена достовірно вища частота антитіл до фосфоліпідів і кофакторів (до кардіоліпіну 62-глікопротеїну-1, фосфатидисерину), 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. Фенотипична характеристика субпопуляцій лімфоцитів в периферичній крові пацієнток досліджуваних груп представлена в таблицях 3.30. і 3.31. 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%, p<0,05).

Таблиця 3.30

Фенотипична характеристика субпопуляції лімфоцитів периферичної крові пацієнток, %

Показник	Норма, %	Основна група, n=70	Група порівняння, n=30	Група контролю, n=22
CD3+	56-76	68,7±8,3	70,9±7,2	69,3±6,9
CD4+	34-48	41,8±7,3	44,7±7,4	42,2±6,7
CD8+	19-30	26,2±2,4	27,6±5,7	27,1±5,3
CD4+/CD8+	1,5-2,6	1,6±0,1	1,7±0,5	1,7±0,4
CD19+	5-16	9,8±0,8*/**	8,2±2,7	8,1±2,3
CD19+CD5+	<2	4,4±0,4*/**	1,7±0,4	1,4±0,2
CD56+	8-19	20,7±2,3*/**	16,7±5,2	14,3±3,1
CD16+CD56+	8-19	18,1±1,6*/**	14,6±5,0	14,2±4,7

Примітка. Достовірність * p<0,05 статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** p<0,05 відносно до групи контролю.

Таблиця 3.31

Фенотипична характеристика субпопуляції лімфоцитів периферичної крові пацієнток, %

Показник	Норма, %	Основна група, n=70	Група порівняння, n=30	Група контролю, n=22
CD3+	1,6-2,4	1,1±0,1	1,4±0,2	1,2±0,3
CD4+	1,0-1,6	0,7±0,01	0,9±0,02	1,0±0,09
CD8+	0,3-0,7	0,4±0,05	0,3±001	0,5±0,07
CD19+	0,1-0,4	0,35±0,04	0,4±0,03	0,3±0,05
CD56+	0,2-0,4	0,49±0,06*/**	0,2±0,07	0,25±0,04
CD16+CD56+	0,2-0,4	0,2±0,07	0,1±0,02	0,3±0,04

Примітка. Достовірність * p<0,05 статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** p<0,05 відносно до групи контролю.

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), $p<0,05$.

Виявлена позитивна кореляція між кількістю невдалих спроб ЕКЗ і рівнем CD19+CD5+ в сироватці крові у пацієнток основної групи дослідження ($r=0,52$; $p=0,048$).

При вивченні гуморальної ланки імунітету достовірних відмінностей в сироваткових рівнях IgM, IgG і IgA в основній групі і в групі порівняння виявлено не було (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

Рівні імуноглобулінів у сироватці досліджуваних пацієнток

Клас імуно-глобулінів	Норма	Основна група, n=70	Група порів-няння, n=30	Група контролю, n=22
IgG	8,0-16,0	12,8±1,3	12,3±1,6	12,1±1,6
IgM	0,5-2,0	2,0±0,3	1,8±0,1	1,2±0,3
IgA	0,7-3,0	2,4±0,2	1,9±0,3	1,9±0,2

Оскільки система інтерферону є найважливішою ланкою неспецифічної резистентності організму, нами проаналізовані зміни стану основних показників sнтерферонового статусу у жінок обох груп (табл. 3.33). 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 достовірне нижче в 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 (ФГА) були в межах норми в трьох групах дослідження – 16,5±1,9 і 16,8±1,6 О/мл, 18,3 ±1,1 Од/мл, $p>0,05$.

Таблиця 3.33

Інтерфероновий статус пацієнток досліджуваних груп

Показник, Од/мл	Норма	Основна група, n=70	Група порівняння, n=30	Група контролю, n=22
ІФН у сироватці крові	<4	5,4±0,6*/**	4,9±0,8*/**	4,1±0,6
Інтерферон у лейкоцитах				
Спонтанна	<4	<4	<4	<4
Вірус-інфдукована	64-256	12,4±1,9**/*	12,8±1,3**/*	15,9±1,1
Мітоген-індукована ФГА	16-64	16,5±1,9	16,8±1,6	19,6±1,1

Примітка. Достовірність * p<0,01 статистично достовірно відносно до групи порівняння; ** p<0,05 відносно до групи контролю.

Таким чином, 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).

3.7 Оцінка стану ендометрія у жінок досліджуваних груп

З метою детального аналізу стану ендометрія 30 пацієнткам з АТ-ЩЗ і 26 жінками без патології ШЖ проведено морфологічне і імуногістохімічне дослідження тканини у фазу проліферації і секреції – в період «вікна імплантації». 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 поодинокими плазматичними клітинами. У групі пацієнток з антитиреоїдними АТ відмічено збільшення числа макрофагів і клітин моноцитарного ряду в залозах і стромі ендометрія. При цьому, ні 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 Ki-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.

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.

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 – 0 ($p<0,05$).

Вкрай поважно 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 вибраний маркер CD68, що виявляється в мембрані клітин макрофагального ряду у вигляді коричневого кольору. Було показано, що число макрофагів (CD68) в основній групі перевищувало аналогічні показники в групі порівняння – 48,4±4,1 бали 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 естрогів (РЕ) і П (PR), а також їх співвідношення (PE/PR), достовірних розбіжностей між групами нами

не встановлено, що свідчить про їх недостатню ефективність.

Отже, в ендометрії жінок з аутоімунною патологією ЩЗ у фазу проліферації спостерігаються 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 балів ($p<0,05$), 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 гематоксиліином 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±1,67 бали ($p>0,05$). У стромі ендометрія експресія Apaf-I була порівнянна у всіх групах (табл. 3.34).

Таблиця 3.34

Експресія маркерів проліферації та апоптозу в ендометрії

Показник	Основна група, n=70	Група порівняння, n=30	Група контролю, n=22
Кі-67 в епітелії, бали	24,1±2,6	21,2±2,0	20,8±2,6
Кі-67 в стромі, бали	6,2±0,7**	7,5±0,8**	2,9±0,3
Apaf-1 в епітелії, бали	4,3±0,6**	3,0±0,3	2,8±0,3
Apaf-1 в стромі, бали	1,9±0,1	1,5±0,4	1,1±0,1

Примітка. Достовірність ** $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

Отже, 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». 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, $p<0,05$).

Таким чином, у жінок з безпліддям і АІТ відмічено значне порушення рецептивності, про що свідчить більш ніж 3-х кратне зниження експресії LIF в ендометрії. У зв'язку з цим наявність АТ-ТПО у жінок з безпліддям можна розцінювати як прогностичний маркер порушень імплантації.

3.8 Результати дослідження фолікулярної рідини у пацієнток з аутоімунним тиреоїдитом

Враховуючи дані літератури [87, 91] 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- і ембріогенезу у жінок з аутоімунними тиреопатіями можуть бути пов'язані з посиленням процесів апоптозу в яєчниках за рахунок безпосереднього впливу антитиреоїдних антитіл.

У зв'язку з вищевикладеним, 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).

Середній вік пацієнток групи 1 склав 30,7±0,5 року; групи 2 – 31,2±0,8 року ($p>0,05$). Тривалість безпліддя – 5,4±1,04 і 4,8±0,3 року відповідно ($p>0,05$). У пацієнток групи 1 в анамнезі відмічено від 2 до 6 невдалих спроб ЕКЗ в анамнезі, в середньому – 3,1±0,45 спроб. У всіх жінок групи друга спроба ЕКЗ була першою.

Жінки з АІТ з врахуванням віку були розподілені на дві підгрупи залежно від віку: підгрупа 1А – 18 жінок у віці до 35 років; підгрупа 1В – 13 жінок у віці 36-40 років.

Несприятливі результати попередніх програм ЕКЗ безпосередньо залежали від віку. Так, в підгрупі 1А жінок у віці до 35 року мали місце, в середньому, 2,4±0,2 невдалих спроби ЕКЗ, тоді як в підгрупі 1В жінок більш старшого віку число несприятливих результатів АЧ збільшувалося майже удвічі – 4,1±0,4 (p <0,01).

Концентрації АТ-ТПО у ФР і сироватці крові у жінок досліджуваних груп представлені в таблиці 3.35.

Таблиця 3.35

Концентрація АТ-ТПО у фолікулярній рідині та сироватці крові в жінок досліджуваних груп

Показник	Група 1	Група 2	p	Підгрупа 1А (до 35 років)	Підгрупа 1В (>35 років)	p 1А-1В	p 1А-2	p 1В-2
АТ-ТПО у ФР, МО/л	111,2± 8,1	0	-	115,2± 12,2	104,1± 8,1	0,5	<0,05	<0,05
АТ-ТПО у сиро-ватці, МО/л	340,6± 31,9	17,1± 1,5	<0,05	356,1± 37,6	319,6± 37,4	0,7	<0,05	<0,05

Як видно з представлених даних, 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 МО/л 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 МО/л і 111,15±8,1 МО/л) (p<0,05). У ФР жінок 2 групи АТ-ТПО не визначалися.

Порівняльна оцінка вмісту АТ-ТПО у жінок з АІТ в різних вікових групах показала, що вік не істотно впливає на рівень АТ-ТПО, оскільки рівні антитіл в підгрупах 1А (до 35 років) і 1В (старше 35 років) 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 – підгрупа 1А – 0,8; 1В – 0,8; p<0,05 (табл. 3.36). Таким чином, нами виявлений прямий взаємозв'язок між рівнями АТ-ТПО у ФР і сироватці.

Таблиця 3.36

Кореляційна залежність між рівнями АТ-ТПО у ФР та сироватці крові в жінок з АІТ

Показники кореляції	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / АТ-ТПО в сироватці, МО/мл в групі 1	0,7
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / АТ-ТПО в сироватці, МО/мл в підгрупі 1А	0,8
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / АТ-ТПО в сироватці, МО/мл в підгрупі 1 В	0,8

Примітка. * – кореляційний зв'язок між параметрами статистично значимий (p<0,05).

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 (табл. 3.37). Не було також істотних відмінностей в числі ооцитів між групами 1А і 2 – 9,9±1,1 і 9,5±1,1 відповідно (p>0,05).

Проте, при порівнянні даних між підгрупами жінок з АІТ залежно від віку, ми виявили різке зниження числа отриманих ооцитів у жінок у віці >35 років порівняно з молодшими жінками з АІТ (4,8±0,5 і 9,9±1,1; p<0,05), а також між пацієнтками у віці >35 років і жінками без антитіл – 4,8±0,5 і 9,5±1,1 відповідно (p>0,05).

Таблиця 3.37

Кількість та якість ооцитів і ембріонів у жінок досліджуваних груп

Показник	Група 1	Група 2	p	Підгрупа 1А (до 35 років)	Підгрупа 1В (>35 років)	p 1А-1В	p 1А-2	p 1В-2
Кількість отриманих ооцитів	8,6± 1,1	9,5± 1,1	0,3	9,9± 1,1	4,8± 0,5	<0,05	0,4	0,04
% ооцитів хорошої якості	17%	90%	<0,05	23%	5,6%	<0,05	<0,05	<0,05
Кількість отриманих ембріонів	1,8± 0,1	2,4± 0,2	0,01	1,9± 0,1	1,7± 0,3	0,23	0,02	0,02
% ембріо-нів хоро-шої якості	8%	97,7%	<0,05	15%	5%	<0,05	<0,05	<0,05

Таким чином, 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.

Ми проаналізували частку ооцитів хорошої якості в досліджуваних групах. Виявилось, що в групі жінок з АІТ відсоток отриманих ооцитів хорошої якості був достовірно нижче, ніж в групі пацієнток без патології ЩЗ – 17 і 90%, p<0,05. Аналіз даного показника у жінок різних вікових груп з АІТ продемонстрував істотне його зниження у пацієнток старшого віку порівняно з молодими жінками – 5,6 і 23,1%, p<0,05. Крім того, достовірна різниця виявлена нами при порівнянні цього показника між жінками 1А і 2 груп – 23 і 90%, p<0,05, а також між пацієнтками 1В і 2 груп – 5,6 і 90,0%, p<0,05.

Таким чином, наявність АТ-ТПО в 5,3 рази знижує частку якісних ооцитів, отриманих в програмах ЕКЗ. При цьому, не дивлячись на істотніший

вплив віку жінки на якість ооцитів (1А>1В, p<0,05), достовірний вплив аутоімунної патології ЩЗ зберігається у всіх вікових групах.

Було виявлено, що сумарне число ембріонів, отриманих в програмі ЕКЗ достовірно менше у жінок з АІТ порівняно з пацієнтками без патології ЩЗ – 1,8±0,1 і 2,4±0,2; p<0,05. У жінок з АІТ старшої вікової групи цей показник був дещо нижче, ніж в молодших, проте відмінності не були достовірними – 1,7±0,3 і 1,9±0,1; p>0,05. В той же час, істотні відмінності в числі отриманих ембріонів відмічені при порівняно груп 1А і 2 (1,9±0,1 і 2,4±0,2; p<0,05) і груп 1В і 2 (1,7±0,3 і 2,4±0,2; p<0,05).

Таким чином, сумарне число ембріонів, отриманих в програмі ЕКЗ, було достовірно меншим у жінок з аутоімунною патологією ЩЗ. Не дивлячись на тенденцію до зниження даного показника з віком, наявність антитиреоїдних антитіл істотно впливала на зниження числа отриманих ембріонів в будь-якій віковій групі.

Ми також оцінювали вплив антитіл на частку ембріонів хорошої якості у жінок досліджуваних груп. Відсоток якісних ембріонів був в 12,2 рази нижче за наявності АТ-ТПО – 8,0 і 97,7%, p<0,05. З віком частка якісних ембріонів у жінок з АІТ зменшувалася втричі (у 1А і 1В підгрупах – 15 і 5%, p<0,05). Проте, цей показник був істотно нижчий порівняно з контролем не лише серед жінок старшого віку (5,0 і 97,7%, p<0,05), але і серед молодих жінок з аутоімунною патологією ЩЗ (15,0 і 97,7%, p<0,05).

Таким чином, частка ембріонів хорошої якості була достовірно меншою (у 12,2 рази) за наявності АТ-ТПО. Хоча вік і надає негативну дію на цей параметр (підгрупа 1А > підгрупи 1В), достовірний вплив на нього аутоімунної патології ЩЗ зберігається у всіх вікових групах.

Була оцінена кореляційна залежність між рівнями АТ-ТПО у ФР і якості отриманих ооцитів і ембріонів у жінок з АІТ, результати якої відбиті в таблиці 3.38. Рівень АТ-ТПО у ФР назад корелював не лише з якістю ооцитів у жінок з АІТ старшого віку (r=-0,5), але і з якістю отриманих ембріонів у всіх жінок з АІТ (r=-0,4), а також з якістю ембріонів у молодих жінок з АІТ(r=-0,7).

Таблиця 3.38

Кореляційна залежність між рівнями АТ-ТПО у ФР та якістю отриманих ооцитів та ембріонів у жінок з АІТ

Показники кореляції	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / якість ооцитів у жінок в підгрупі 1В	- 0,5
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / якість ооцитів у жінок в групі 1	- 0,4
АТ-ТПО в ФР, МО/мл / якість ооцитів у жінок в підгрупі 1А	- 0,7

Примітка. * – кореляційний зв'язок між параметрами статистично значимий ($p<0,05$).

Таким чином, 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 представлені таблиці 3.39.

Таблиця 3.39

Рівні sFas та sFas-L у ФР жінок досліджуваних груп

Показник	Група 1	Група 2	p	Підгрупа 1А (до 35 років)	Підгрупа 1В (>35 років)	p 1А-1В	p 1А-2	p 1В-2
sFas, пг/мл	1541± 80,5	1874± 64,0	0,001	1682,1 ±120,2	1456,1± 100,2	0,08	0,08	0,001
sFas-L, 3нг/мл	0,3± 0,01	0,3± 0,01	0,003	0,3± 0,01	0,3± 0,03	0,3	0,004	0,01

Як видно з представлених даних, 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 1А > sFas ІВ), проте ці відмінності не були достовірними – 1682,1±120,2 і 1456,1±100,2 пг/мл (р=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 (р=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 (р=0,001).

Таким чином, 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 (р<0,05). З віком цей показник істотно не мінявся і залишався вищим у жінок з антитілами: 1А і 1В – 0,3±0, і 0,3±0,03 нг/мл (р>0,05); 1А і 2 – 0,3±0,01 і 0,3±0,01 нг/мл (р<0,05); 1В і 2 – 0,3±0,03 і 0,3±0,01 нг/мл (р<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.

Рівень АТ-ТПО назад корелював з рівнем sFas у жінок старшого віку (r=-0,6), прямо корелював з рівнем sFas-L як у молодих жінок (r=0,5), так і у жінок старшого віку (r=0,8) (табл. 3.40). 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 поразках, 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

Таблиця 3.40

Кореляційна залежність мід рівнями АТ-ТПО та маркерів апоптозу sFas і sFas-L у ФР в жінок з АІТ

Показники кореляції	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
АТ-ТПО, мОд/мл / sFas, пг/мл у ФР в жінок підгрупи ІВ	-0,6
АТ-ТПО, мОд/мл / sFas-L, нг/мл у ФР в жінок підгрупи ІА	0,5
АТ-ТПО, мОд/мл / sFas, пг/мл у ФР в жінок підгрупи ІВ	0,8

Примітка. * – кореляційний зв'язок між параметрами статистично значимий ($p<0,05$).

посилення апоптозу за рахунок зняття блокади sFas (зниження рівня sFas) призводило до підвищення числа ембріонів поганої якості і погіршення ембріологічних показників (табл. 3.41).

Таблиця 3.41

Кореляційна залежність між рівнями АТ-ТПО та якістю ооцитів та ембріонів у фолікулярній рідині в жінок з АІТ

Показники кореляції	Коефіцієнт кореляції Пірсона (r)
sFas / sFasL у жінок 1 групи	0,7
sFas / sFasL у жінок 1А підгрупи	0,7
sFas / sFasL у жінок 1В підгрупи	0,6
sFas / число ембріонів у жінок 1А підгрупи	0,5
sFas / якість ембріонів у жінок 1А підгрупи	0,5
sFas / якість ембріонів у жінок 1В підгрупи	0,7
sFasL / якість ооцитів у жінок 1 групи	-0,5
sFasL / якість ооцитів у жінок 1А підгрупи	-0,4
sFasL/ число ембріонів у жінок 1В підгрупи	-0,7

Примітка. * – кореляційний зв'язок між параметрами статистично значимий ($p<0,05$).

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.

3.9 Стан репродуктивної системи у жінок з хворобою Грейвса

Зважаючи, що за результатами проведеного скринінгу патології ЩЗ серед жінок з безпліддям, частка жінок з тиреотоксикозом виявилася недостатньою для здобуття об'єктивною даних про стан їх репродуктивної системи, нами проведений ретроспективний аналіз результатів обстеження і лікування 250 пацієнток з підтвердженим діагнозом ХГ (група 1). Також була сформована проспективна група з 58 жінок репродуктивного віку з підтвердженим діагнозом ХГ, порушеннями МЦ і репродуктивної функції (група 2).

Вік 308 пацієнток з ХГ коливався від 18 до 45 року і склав, в середньому, 33,5±8,2 року в групі 1 і 32,9±8,3 року в 2 групі. У групі 1 у віці 48,4% жінок були у віці 35-45 року, у віці від 25 до 34 року – 33,2% пацієнток, від 18 до 24 року – 18,4% жінок. У групі 2 переважали жінки середнього репродуктивного віку (від 25 до 34 року) – 46,5% пацієнток; частка пацієнток старшої вікової підгрупи склала 36,2%, а 17,2% жінок були у віці 18-25 року.

Обтяжений родинний анамнез по екстрагенітальній патології відмічений у 36% жінок групи 1 і 50% пацієнток групи 2. Артеріальна гіпертензія виявлена в родинному анамнезі у 21,6% жінок групи 1 і у 17,2% пацієнток групи 2; ішемічна хвороба серця – в 10,8 і 12,1%, цукровий діабет – в 10,4 і 10,3%, онкологічні захворювання – в 9,6 і 5,1% хворих відповідно, у т. ч. рак молочної залози (1,6 і 1,7%), рак органів ШКТ (6,4 і 3,4%), рак легенів – у 0,8% пацієнток групи 1, рак яєчників – у 0,8% жінок групи 1. У 2,4% жінок

групи 1 відмічена бронхіальна астма. В 17,2 і 12,1% жінок обох груп родинний анамнез був обтяжений декількома видами захворювань. У 13,6% пацієнток групи 1 і 15,5% жінок групи 2 були виявленими ті ж екстрагенітальні і екстратиреоїдні захворювання, що і у їх родичів, причому в 20,4 і 17,2% випадків відповідно прослідкувалася спадкова схильність до АЗЩЗ, до яких відноситься ХГ.

З перенесених захворювань дитячі інфекційні захворювання раніше перенесли 96,4 і 94,8%, соматичні захворювання – 58,0 і 55,2% жінок відповідно. Найбільш поширеними хронічними соматичними захворюваннями були захворювання органів травної системи (25,6 і 24,1%), захворювання органів дихання (22,0 і 25,9%), патологія серцево-судинної системи (19,6 і 24,1%), сечовидільної системи (9,6 і 8,6%).

Загальні оперативні втручання в анамнезі відмічені в 32,8 і 31,0% пацієнток обох груп, в тому числі в 15 і 2 жінки відповідно в анамнезі відмічено декілька оперативних втручань. Найчастіше зустрічалася апендектомія (18,8 і 15,5%); частка жінок з тонзилектомією в анамнезі склала 6,0 і 6,9% відповідно. Резекція кишечника виконана в 3,6 і 6,9%, холецистектомія – в 2,8 і 1,7% пацієнток обох груп, грижосічення раніше було виконане 2,8%, резекція молочної залози з приводу фіброаденоми – 2% жінкам групи 1.

Гінекологічні захворювання в анамнезі були діагностовані в 68,0 і 72,4% пацієнток обох груп. Ми розділили гінекологічні захворювання залежно від моменту маніфестації ХГ на захворювання, діагностовані до і після розвитку ХГ. У 58,4 і 58,6% жінок обох груп гінекологічні захворювання виявлені до моменту маніфестації ХГ, в 25,6 і 27,6% пацієнток – після маніфестації ХГ, а в 16,0 і 12,1% відповідно – як до, так і після маніфестації ХГ. Найчастішими гінекологічними захворюваннями були ерозія шийки матки (24,4 і 20,7%), хронічний сальпінгоофорит (23,6 і 17,2%). З ІПСШ найчастіше зустрічався хламідіоз (6,0 і 5,2%), мікоплазмоз (4,4 і 5,2%), уреаплазмоз (3,6 і 8,6%); трихомоніаз відмічений в 1,6%, а гонорея – у 0,8% пацієнток групи 1.

Міома матки в анамнезі до маніфестації ХГ була в 7,2 і 5,2% жінок, після встановлення діагнозу ХГ – в 5,6 і 3,4% пацієнток відповідно, генітальний ендометріоз – в 3,2 і 3,4%, в 7,6 і 6,9%, фіброзно-кістозна мастопатія – в 6,4% і 6,9%, в 8,8% 10,3% хворих відповідно. Отже, більшість ІПСШ і хронічних запальних захворювань органів малого тазі діагностовано до розвитку захворювання ЩЗ. Характерна значно нижча частота їх виявлення після маніфестації ХГ, що ймовірно пов'язане з різною тривалістю періоду часу до і після виникнення патології ЩЗ. В той же час частота виявлення ендометріозу і дисгормональних захворювань молочних залоз після встановлення діагнозу ХГ дещо вище, не дивлячись на меншу тривалість спостереження за пацієнтками. У групі 1 ендометріоз в 2,4 рази частіше діагностований після маніфестації захворювання ЩЗ порівняно з періодом часу до виникнення ХГ (7,6 і 3,2% випадків, $p<0,05$) і в 2 рази частіше в групі 2 (6,9 і 3,4%, $p<0,05$). Фіброзно-кістозна мастопатія в 1,4 рази частіше виявлена після встановлення діагнозу ХГ в групі 1 (8,8 і 6,4%) і в 1,5 рази частіше – в групі 2 (10,3 і 6,9%).

У двох пацієнток групи 1 і двох жінок групи 2 після маніфестації ХГ відмічено розвиток синдрому передчасного виснаження яєчників (ПВЯ). Перераховані вище захворювання діагностовано, в середньому, через 20,2 (від 1 до 108) місяців після маніфестації ХГ.

Гінекологічні операції раніше перенесли 16,0 і 17,2% пацієнток обох груп, у т. ч. розділення перитонеальних спайок (5,2 і 5,2%), тубектомію з приводу позаматкової вагітності (4,4 і 5,2%), коагуляцію вогнищ ендометріозу (3,2 і 5,2%).

Дані про період становлення і характері менструальної функції у пацієнток з ХГ представлені в таблиці 3.42. У 79,6% пацієнток групи 1 і 82,8% жінок групи 2 відмічено своєчасне менархе. Раннє менархе виявлене в 9,6 і 12,1%, пізніше менархе (у віці 15-18 року) – в 10,4 і 5,2% пацієнток відповідно. Переважна більшість жінок обох груп (92,8 і 91,4%) мали регулярний ритм менструацій, який встановився відразу в 74,8 і 74,1% пацієнток обох груп, через

6 місяців – в 7,2 і 8,6%; через 12 місяців -– 7,6 і 5,2%, через 24 місяці – в 3,2 і 3,4%, а в 6,8 і 8,6% жінок відповідно менструації не встановилися.

Таблиця 3.42

Особливості менструальної функції при хворобі Грейвса, n=308

Показник	Група 1, n=250		Група 2, n=58	
	абс.	%	абс.	%
Регулярний ритм з менархе	232	92,8	53	91,4
Олігоменорея з менархе	17	6,8	5	8,6
Аменорея первинна	1	0,4	-	-
Вік менархе (роки)				
10-11 років	24	9,6	7	12,1
12-14 років	199	79,6	48	82,8
15-18 років	26	10,4	3	5,2
Тривалість менструацій (дні)				
2-4 дні	92	36,8	16	27,6
5-7 днів	156	62,4	411	7,7
8 та більше	1	0,4	1	1,7
Тривалість менструального циклу (дні)				
Менше 21 дня	-	-	-	-
Від 21 до 35 днів	231	92,4	53	91,4
Більше 35 днів	1	0,4	5	8,6
Дисменорея	64	25,6	14	24,1

Олігоменорея з менархе виявлена в 6,8 і 8,6% пацієнток обох груп, причому тривалість затримок менструацій в середньому склала 24,5 дня (від 14 до 210 днів). Первинна аменорея виявлена у однієї пацієнтки (0,4%) групи 1. Переважна більшість хворих мали нормальну тривалість менструальної кровотечі – від 2 до 7 днів, лише у 1 пацієнтки групи 1 (0,4%) і в 1 в групі 2 (1,7%) тривалість менструації складала 9 днів. На наявність дисменореї різного ступеня вираженості вказали 64 пацієнтки (25,6%) групи 1 і 14 хворих (24,1%) групи 2.

Отже, аналіз особливостей МЦ у пацієнток з ХГ показав, що до маніфестації ХГ переважна більшість жінок характеризувалися своєчасним становленням менархе, мали регулярний ритм менструацій, нормальну тривалість МЦ і менструальної кровотечі. Частота порушень МЦ за типом олігоменореї і дисменореї була порівнянна в обох групах жінок з ХГ.

На тлі маніфестації ХГ характер МЦ не змінився у 52,8% жінок групи 1 і 36,2% пацієнток групи 2, а в 47,2 і 63,8% жінок відповідно спостерігалися порушення МЦ, пов'язані з основним захворюванням.

Характер порушень менструального циклу на тлі маніфестації ХГ представлений в таблиці 3.43.

Таблиця 3.43

Характер порушення менструального циклу на фоні маніфестації хвороби Грейса, n=308

Показник	Група 1, n=250		Група 2, n=58	
	абс.	%		абс.
Немає порушень циклу	132	52,8	21	36,2
Є порушення циклу:	118	47,2	37	63,8
Аменорея I	1	0,4	-	-
Аменорея II	9	3,6	5	8,6
Олігоменорея	38	15,2	10	17,2
Поліменорея	23	9,2	5	8,6
Гіпоменорея	33	13,2	15	25,9
Гіперменорея	17	6,8	3	5,2
Рання менопауза	21	8,4	8	13,8
Передчасна менопауза	6	2,4	1	1,7

На тлі маніфестації ХГ первинна аменорея виявлена у однієї пацієнтки (0,4%) з групи 1 з маніфестацією ХГ у віці 14 року, вторинна аменорея тривалістю 10,8 місяці (від 6 до 24) – в 3,6 і 8,6% жінок обох груп відповідно; в 15,2 і

17,2% жінок відповідно мала місце олігоменорея, тривалість затримки менструацій, в середньому, складала від 10,8 (від 5 до 35) до 59,5 (від 10 до 210) днів. Зменшення тривалості МЦ у вигляді поліменореї тривалістю від 14 до 20 днів (в середньому 18,1 днів) відзначали 9,2 і 8,6% жінок відповідно. Гіперменорея виявлена в 6,8 і 5,2%, а гіпоменорея в 13,2 і 25,9% пацієнток відповідно. В 8,4 і 13,8% жінок обох груп відмічено раннє настання менопаузи (у віці від 40 до 45 року), що склало 8,4% від загального числа жінок, в 2,4 і 1,7% – передчасне настання менопаузи (у віці до 40 року), причому середній вік настання менопаузи в цих групах склав 42,9±3,6 року. Всі вищеперелічені порушення МЦ збігалися за часом з виникненням і розвитком захворювання ЩЗ.

Отже, у 47,2% жінок ретроспективної 1 групи на фоні ХГ виявлене 148 різних порушень МЦ (у 88 жінок мало місце один1 вид порушень циклу, у 30 пацієнток – два види), а у 63,8% пацієнток проспективної (групи 2)– 47 порушень (у 27 жінок мало місце один вид порушень циклу, у 10 пацієнток – два види).

Отже, на тлі маніфестації тиреотоксикозу у 47,2% жінок групи 1 і в 63,8% хворих групи 2 відмічені порушення менструального циклу, в структурі яких переважали олігоменорея (26,1 і 21,2%) і гіпоменорея (22,3 і 32,2%) відповідно. Передчасне і раннє настання менопаузи виявлене в 18,4 і 19,2% жінок обох груп. Відновлення нормального характеру МЦ після досягнення компенсації тиреотоксикозу відмічене у більшості жінок обох груп (69,5 і 64,8%).

Безпліддя, у т. ч. і в анамнезі, відмічено у 46 (18,4%) пацієнток групи 1 і 22 (37,9%) жінок групи 2, при цьому первинне безпліддя – в 69,6 і 63,6% випадків, а вторинне – в 30,4 і 36,4% випадків відповідно.

Так, в структурі причин безпліддя переважав трубно-перитонеальний фактор (59%); меншу частку склали чоловічий фактор (40,9%), ендокринне безпліддя (36,4%), зовнішній генітальний ендометріоз (13,6%) і безпліддя неясного генезу (4,5%) (рис. 3.2).

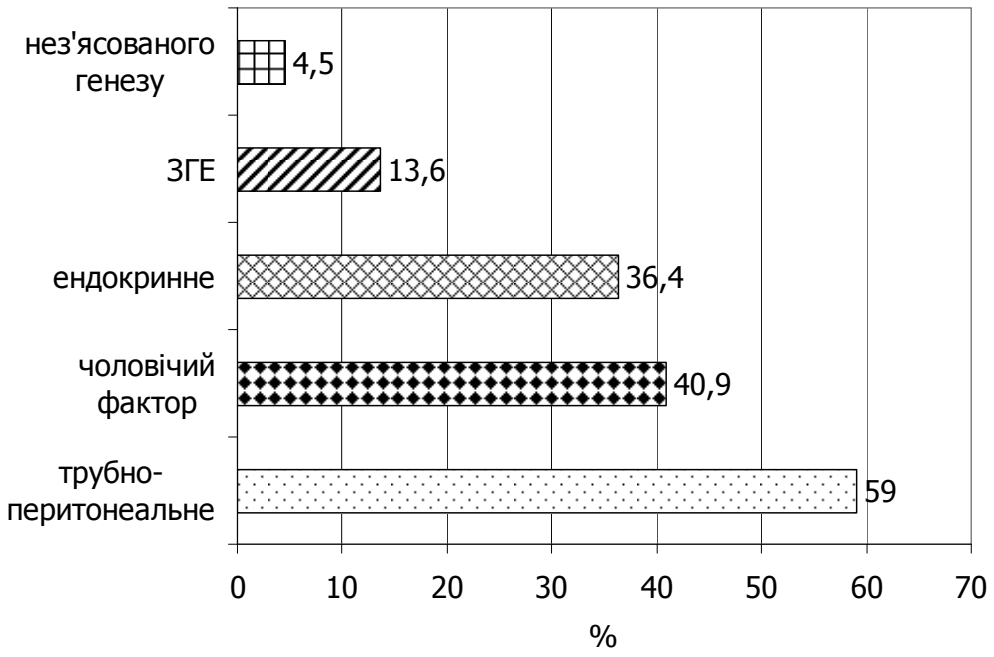

Рис. 3.2. Частота факторів безпліддя у жінок з ХГ (%).

У половини жінок (50%) діагностовані ізольовані фактори безпліддя, в решти – поєднання різних факторів безпліддя, причому найчастіше виявлялося поєднання трубно-перитонеального і чоловічого факторів безпліддя. Вагітності в анамнезі мали 75,6% жінок 1 групи і 65,5% пацієнток 2 групи. Не планували вагітність на момент обстеження 14,8% і 10,3% жінок відповідно.

При аналізі результатів вагітностей, що настали до маніфестації ХГ, відмінностей від даних популяцій виявлено не було (табл. 3.44).

Таблиця 3.44

Наслідки вагітностей, що настали до маніфестації хвороби Грейвса, n=308

Показник	Група 1, n=250		Група 2, n=58	
	абс.	%	абс.	%
Термінові пологи	150	60,0	32	55,2
Передчасні пологи	9	3,6	4	6,9
Штучний аборт	108	43,2	24	41,4
Мимовільний викидень	39	15,6	5	8,6
Вагітність, що не розвивається	11	4,4	3	5,2
Позаматкова вагітність	2	0,8	1	1,7

Так, термінові пологи в анамнезі мали 60,0% пацієнток групи 1 і 55,2% жінок групи 2, передчасні пологи – 3,6 і 6,9% пацієнток відповідно. Штучні аборти в анамнезі відзначили 43,2 і 41,4% пацієнток обох груп, мимовільні викидні – 15,6 і 8,6%, вагітності, що не розвиваються, – 4,4 і 5,2%, позаматкову вагітність – 0,8 і 1,7% відповідно.

В той же час результати вагітностей, що настали на фоні ХГ (табл. 3.45), залежали від компенсації тиреотоксикозу і виявилися несприятливими в 66,6% випадків при некомпенсованому тиреотоксикозі. З них у 53,8% жінок відмічений мимовільний викидень; в 12,8% – вагітність, що не розвивається.

Таблиця 3.45

Наслідки вагітностей, що настали на фоні хвороби Грейвса, n=56

Показник	Декомпенсований тіреотоксикоз, n=390		Компенсований тіреотоксикоз, n=17	
	абс.	%	абс.	%
Термінові пологи	1	2,6	12	70,6*
Передчасні пологи	5	12,8	1	5,8
Штучний аборт	7	18,0	2	11,8
Мимовільний викидень	21	53,8	2	11,8*
Вагітність, що не розвивається	5	12,8	-	0*
Всього вагітностей	39	100	17	100

Примітка. * – відмінності між виділеними параметрами статистично значимі ($p<0,05$).

Частота передчасних пологів в термінах вагітності від 32 до 36 тижнів склала 12,8%. Лише у 2,6% випадків вагітності, що протікали на тлі декомпенсованого тиреотоксикозу, завершилися терміновими пологами. При проведенні адекватної тиреостатичної терапії терміновими пологами завершилися 70,6% вагітностей, передчасними пологами – 5,9% вагітностей. Несприятливі результати на тлі компенсації тиреотоксикозу спостерігалися в 5 разів рідше – частота мимовільного викидня склала 11,8%. Отримані нами результати свід-

чать про високу частоту мимовільного переривання вагітності, що розвинулася на фоні ХГ.

Аналіз результатів вагітностей у жінок з ХГ продемонстрував необхідність корекції тиреотоксикозу при плануванні вагітності. Компенсація функції ЩЗ дозволила достовірно збільшити кількість сприятливих результатів вагітності і завершити їх своєчасними пологами в 70,6% випадків в порівняно з 2,6% ($p<0,05$) при декомпенсованому тиреотоксикозі, а також понизити кількість мимовільних викиднів з 53,8 до 11,8% ($p<0,05$).

Отже, більше половини вагітностей (66,6%), що протікали на тлі декомпенсованого тиреотоксикозу, мала несприятливі результати, в структурі яких переважав мимовільний викидень. Компенсація захворювання дозволила достовірно понизити частоту несприятливих результатів вагітності до 11,8% випадків ($p<0,05$).

Фізикальне обстеження, проведене у 58 пацієнток групи 2, дозволило виявити при об’єктивному огляді у 72,4% жінок правильний типа статури, у 27,6% пацієнток – астенічний тип статури. У 69,0% жінок ІМТ склав 21,2±0,7. Дефіцит маси тіла відмічений у 31,0% жінок, ІМТ в середньому складав 17,1±0,9. Надлишкова маса тіла не виявлена ні у однієї жінки.

У 60,3% жінок показник гірсутного числа був в межах нормативних значень і, в середньому, склав 5,2±0,2 бали, у 32,8% пацієнток – 9,1±0,3, що відповідало межовому ступеню обволосіння, в 6,9% виявлений гірсутизм при показниках гірсутного числа 14,2±0,8 бали.

При огляді молочних залоз виявлений їх помірний розвиток, що відповідав 3-5 ступеню по Tanner. При пальпації молочних залоз у 32,8% жінок виявлені дифузні ущільнення залозистої тканини. Результати УЗД у 22,4% пацієнток з виявленими змінами вказали на наявність фіброзно-кістозної мастопатії.

Гінекологічний огляд проведений всім 58 жінкам групи 2. При кольпоскопії у 20,7% жінок виявлена псевдоерозія шийки матки, в 5,2% –

деформація шийки матки. При бімануальном гінекологічному обстеженні у 24,1% жінок виявлені ознаки спайкового процесу в малому тазі.

Середній вік маніфестації тиреотоксикозу склав 31,1±2,7 року в групі 1 і 30,3±2,5 року – в групі 2; термін до верифікації діагнозу ХГ – 7,2±0,7 і 8,4±0,9 місяців відповідно.

Діагноз ДТЗ встановлений 232 пацієнткам (92,8%) групи 1 і 52 (89,7%) групи 2, змішаний токсичний зоб – 18 (7,2%) і 6 (10,3%) відповідно. При цьому імуногенний тиреотоксикоз (ХГ) мав місце у всіх випадках. Тривалість анамнезу по захворюванню ЩЗ в групі 1, в середньому, склала 29,9±2,6 місяців (від 2 до 360), в групі 2 – 28,8±2,3 місяця (від 2 до 168).

Дані про функціональний стан тиреоїдної системи на момент виявлення ХГ представлені в таблиці 3.46.

Згідно даним таблиці, у всіх жінок з ХГ на тлі тиреотоксикозу концентрація ТТГ в плазмі крові була різко понижена і склала в середньому ОД (0,0 – 0,9) мМО/л в групі 1 і 0,0 (0,0-0,2) мМО/л в групі 2. Середні рівні ГГ4 склали 54,0 (11,6-140,2) нмоль/л і 60,1 (11,6-147,3) нмоль/л в обох групах, а середні рівні fТ3 – 18,2 (2,0-71,2) і 20,3 (4,1-57,0) нмоль/л відповідно. Пацієнтки, які страждають на ХГ, характеризувалися підвищеними рівнями АТ-ТГ і АТ-ТПО в плазмі крові, що є закономірним, враховуючи аутоімунний генез захворювання. Середній рівень АТ-ТГ в плазмі крові складав 335,6 (0,0-4331,0) МО/л в групі 1 і 139,2 (3,0-759,6) МО/л в групі 2. Середній рівень АТ-ТПО – 878,8 (0,0-7005,0) і 574,4 (5,0-3000,0) МО/л відповідно.

Об’єм ЩЗ на момент виявлення захворювання в групі 1 склав 29,9±1,0 (від 3,0 до 115,4) $см^3$ в групі 2 – 29,0±1,8 (від 8,0 до 59,6) $см^3$. Вузловий зоб діагностований в 7,2 і 10,3% хворих відповідно. Нормальний об’єм ЩЗ і відсутність в ній вузлових утворень відмічені в 21,6 і 27,6% пацієнток відповідно. В разі виявлення вузлового зобу діаметр максимального вузла в середньому склав 1,7±0,04 см в групі 1 і 1,8±0,1 см в групі 2. Всім пацієнткам з наявністю вузлових утворень в ЩЗ діаметром більше 1 см проводилася тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТАБ) з метою виключення пухлинного процесу.

Таблиця 3.46

Концентрація гормонів ЩЗ у жінок із хворобою Грейвса, n=308

Гормони	Середнє значення	Медіана	ДІ	Станд. відхилення	Станд. помилка	min значення	max значення
Група 1, n=250							
ТТГ, мМО/л	0,0	0,0	0,0-0,1	0,1	0,0	0,0	0,0
fT4, нмоль/л	54,0	49,5	51,0-57,0	22,4	1,5	11,6	140,2
fT3, нмоль/л	18,2	16,0	15,5-20,9	11,8	1,4	2,0	71,2
АТ-ТГ, МО/л	335,6	77,2	169,7-511,4	696,3	44,1	0,0	4331,0
АТ-ТПО	878,8	298,0	668,6-1123,6	1269,2	80,4	0,0	7005,0
Група 2, n=58							
ТТГ, мМО/л	0,0	0,0	0,0-0,1	0,0	0,0	0,0	0,2
fT4, нмоль/л	60,1	52,5	51,5-68,7	30,4	4,3	11,6	147,3
fT3, нмоль/л	20,3	19,2	15,2-25,5	11,6	2,5	4,1	57,0
АТ-ТГ, МО/л	139,2	69,2	6,9-271,5	238,4	79,5	3,0	759,6
АТ-ТПО	574,4	437,7	394,1-754,7	692,6	90,9	5,0	3000,0

Ендокринна офтальмопатія I ступеня діагностована у 20,8% жінок групи 1 і 12,1% пацієнток 2 групи, II ступеня – в 10,4% і 13,8% відповідно.

Оцінка функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на тлі тиреотоксикозу проведена в 40 з 58 (68,9%) пацієнток групи 2. Отримані дані ми порівняли з аналогічними показниками у 34 здорових фертильних жінок у віці 31,5±3,3 року, що склали 3 (контрольну) групу в нашому дослідженні.

Параметри, що відображають функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи в даного контингенту хворих, представлені в таблиці 3.47.

Таблиця 3.47

Концентрація гормонів в плазмі крові в жінок з хворобою Грейвса

Параметр	Група 2, n=40	Група 3, n=34
ЛГ, МО/л	11,6±1,9**	7,6±0,5
ФСГ. МО/л	13,6±1,0**	7,6±0,5
Е2, пкмоль/л	383,0±31,5**	193,0±17,4
Т, нмоль/л	2,2±0,2*	1,7±0,3
Прл, мМО/л	291,7±18,7	258,6±21,6
Кортизол, нмоль/л	391,4±19,7	354,8±15,7
ДЕГ-С, мкмоль/л	4,7±0,3	3,9±0,3
17-ОП, нмоль/л	2,4±0,3	2,1±0,2
Інгібін В, пг/мл	36,3±3,4**	68,7±6,5
АМГ, нг/мл	2,1±0,2	2,4±0,1

Примітка. * $p<0,05$ при порівнянні з показниками контрольної групи, ** $p<0,01$ при порівнянні з показниками контрольної групи

Представлені дані демонструють значиме збільшення концентрації ФСГ в плазмі крові до 13,6±3,1 МО/л і зниження вмісту інгібіну В до 36,3±3,4 пг/мл ($p<0,05$), що дозволяють передбачити наявність тенденції до зниження

оваріального резерву у обстежених жінок. Концентрації ЛГ, Ег і Т також опинилися істотно вищим у жінок з ХГ порівняно з контрольною групою ($p<0,05$). Отримані дані пояснюють високу частоту порушень менструального циклу на тлі тиреотоксикозу.

Ми провели аналіз гормональних параметрів залежно від зміни характеру менструального циклу на тлі маніфестації ХГ (табл. 3.48).

Так, в підгрупах пацієнток з аменореєю і гіперменореєю, що розвинулися на тлі тиреотоксикозу, відмічено зниження рівня ЛГ до 5,7±0,6 і 5,4±0,5 МО/л відповідно в порівняно з останніми підгрупами, включаючи жінок контрольної групи. У підгрупі жінок з передчасним і раннім настанням менопаузи рівень ЛГ склав в середньому 22,8±2,2 МО/л і перевищував аналогічний показник у жінок контрольної групи.

При аналізі рівнів ФСГ залежно від характеру порушень МЦ нами було виявлено, що в підгрупах зі збереженим МЦ, аменореєю, олігоменореєю, поліменореєю і гіпоменореєю середня концентрація ФСГ не відрізнялася від нормативних показників. Рівень ФСГ був підвищений в підгрупі з гіпоменореєю (10,5±1,5 МО/л, $p>0,05$) і в підгрупах з передчасним і раннім настанням менопаузи (52,2±5,9 МО/л, $p<0,05$) при порівнянні з показниками контрольної групи.

Концентрація Е2 в підгрупах пацієнток з аменореєю, поліменореєюй і гіперменореєю складала, в середньому, відповідно 194,2±20,8; 233,9±10,1 і 230,1±14,4 пмоль/л та не відрізнялася від показників контрольної групи. У підгрупах з олігоменореєю і гіпоменореєю рівень Е2 був достовірно вище, ніж в контрольній групі і склав, в середньому, 501,1±27,7 і 564,3±39,0 пмоль/л відповідно, тоді як в контрольній групі його рівень склав 193,0±17,4 пмоль/л ($p<0,05$).

У пацієнток з передчасним і раннім настанням менопаузи відмічено зниження естрогенної насиченості: рівень Е2, в середньому, склав 109,8±12,3 пмоль/л. .

Таблиця 3.48

Характеристика гормональних параметрів залежно від змін характеру МЦ при хворобі Грейвса, n=37

Параметр	Група 3	З порушеннями МЦ на фоні тиреотоксикозу					
		Аменорея, n=5	Олігоменорея, n=10	Поліменорея, n=5	Гіперменорея, n=3	Гіпоменорея, n=15	Рання мено-пауза, n=9
ЛГ, МО/л	7,6±0,5	5,7±0,6	5,4±0,5	11,1±1,6	9,0±0,4	10,5±1,4	22,8±2,2
ФСГ, МО/л	7,6±0,5	6,7±0,5	6,1±0,5	7,5±0,9	10,5±1,5	6,3±0,7	52,2±5,9
Е2, пмоль/л	193,0±17,4	194,2±20,8	501,0±27,7	233,9±10,1	230,1±14,4	564,3±39,0	109,8±12,3
Т, нмоль/л	1,7±0,3	2,1±0,2	2,5±0,3	1,3±0,3	2,2±0,3	1,2±0,2	1,3±0,3
Прл, мМО/л	258,6±21,6	315,8±22,1	330,2±33,6	305,3±29,9	234,3±21,1	334,2±28,6	291,9±24,8
Кортизол, нмоль/л	354,8±15,7	533,6±53,7	283,0±21,0	357,0±31,7	538,9±55,9	457,7±41,62	271,7±20,8
ДЕА-С, мкмоль/л	3,9±0,3	2,6±0,1	3,5±0,3	5,1±0,5	3,2±0,1	4,8±0,5	1,7±0,2
17-ОП, нмоль/л	2,1±0,2	3,0±0,2	3,5±0,3	6,5±0,5	5,5±0,7	2,3±0,2	2,0±0,3

Оцінку андрогенного статусу проводили за результатами визначення в плазмі крові рівнів Т, ДЕА-С і 17-ОП. Концентрація Т, ДЕА-С і 17-ОП в різних підгрупах не мали відмітних особливостей.

Таким чином, найбільш виражені зміни гормонального статусу виявлені у пацієнток з передчасним і раннім настанням менопаузи, що виявляються значним зниженням естрогенної насиченості організму і збільшенням секреції гонадотропінів, що свідчить про виснаження оваріального резерву. Збільшення рівня ФСГ відмічене у пацієнток з гіперменореєю, що розвинулася на тлі тиреотоксикозу. При порушенні менструального циклу за типом оліго- і гіпоменореєю виявлено підвищення концентрації Е2.

Для оцінки стану оваріального резерву нами були досліджені рівні інгібіну В і АМГ в сироватці крові 40 пацієнток з ХГ на 2-3-й день менструального циклу. Рівні інгібіну В в сироватці крові пацієнток з ХГ представлені в таблиці 3.49.

Таблиця 3.49

Розподіл показників інгібігу В у пацієнток груп 2 і 3, пг/мл

Рівень	Група 2, n=40		Група 3, n=34	
	абс.	%	абс.	%
0-40 – низький	29*	72,5*	12	35,3
40-100 – середній	11	27,5	12	35,3
> 100 – високий	-	-	10	29,4

Примітка. * $p<0,05$ – при порівнянні з показниками контрольної групи.

Згідно даним таблиці, у 72,5% пацієнток з ХГ виявлений низький рівень інгібіну В, що в 2 рази перевищувало аналогічний показник в контрольній групі ($p<0,05$). У кожної третьої жінки (27,5%) виявлений середній рівень інгібіну В, а його високий рівень не виявлений ні у жодної пацієнтки з ХГ, тоді як в контрольній групі долі жінок з низьким, середнім і високим рівнями інгібіну В були порівнянними.

Розподіл показників АМГ у пацієнток з ХГ представлені в таблиці 3.50.

Таблиця 3.50

Розподіл показників АМГ у пацієнток групи 2 з хворобою Грейвса

Показник АМГ, нг/мл	Група 2, n=40		Група 3, n=34	
	абс.	%	абс.	%
Дуже низький рівень (0,01-0,09)	2	5	-	-
Низький рівень (0,1-0,9)	11*	27,5*	4	11,8
Середній рівень (1,0-2,5)	10*	25*	20	58,8
Високий рівень (>2,5)	17	42,5	10	29,4

Примітка. * $p<0,05$ – при порівнянні з показниками контрольної групи.

Згідно з представленими даними, в групі жінок, які страждають на ХГ, низький і дуже низький рівні АМГ виявлені в третини хворих (32,5%), тобто в 3 рази частіше, ніж в контрольній групі (11,8%), $p<0,05$.

Отримані нами дані свідчать про достовірне зниження показників інгібіну В і АМГ, а отже, про зниження оваріального резерву у пацієнток з ХГ.

Ми провели аналіз вказаних параметрів оваріального резерву у пацієнток з ХГ залежно від віку, виділивши жінок від 18 до 27 року, від 28 до 35 років і від 36 до 45 року. Розподіл показників інгібіну В і АМГ у 40 пацієнток з ХГ залежно від віку представлено в таблицях 3.51 і 3.52.

Таблиця 3.51

Розподіл показників інгібіну В у жінок з хворобою Грейвса залежно від віку

Інгібін В, пг/мл	18-27 років, n=12	28-35 років, n=15	36-45 років, n=13
0-40	5 (41,7%)	11 (73,3%)	13 (100%)
40-100	7 (58,3%)	4 (26,7%)	-
>100	-	-	-

Таблиця 3.52

Розподіл показників АМГ у пацієнток з хворобою Грейвса залежно від віку

Показник АМГ, нг/мл	18-27 років, n=12	28-35 років, n=15	36-45 років, n=13
Дуже низький рівень (0,01-0,09)	-	-	2 (15,4%)
Низький рівень (0,1-0,9)	2 (16,6%)	4 (26,6%)	5 (38,5%)
Середній рівень (1,0-2,5)	3 (25%)	4 (26,6%)	3 (23%)
Високий рівень (>2,5)	7 (58,3%)	7 (46,7%)	3 (23%)

Дані, представлені в таблиці 3.51, відображають зворотну залежність між віком і досліджуваними параметрами оваріального резерву. Так, високий рівень інгібіну В не виявлений ні у жодної пацієнтки з ХГ. У наймолодшій віковій підгрупі (18 – 27 року) у 58,3% жінок відмічений середній рівень інгібіну В; в 41,7% хворих діагностований низький рівень аналізованого показника. У віковій підгрупі від 28 до 35 року середній рівень інгібіну В відмічений лише в 26,7% випадків, тоді як його низький рівень – в 73,3%. У всіх пацієнток з ХГ в старшій віковій підгрупі (36-45 року) виявлений низький рівень інгібіну В. Розподіл показників АМГ у жінок з ХГ залежно від віку представлено в таблиці 3.52.

Ті ж самі закономірності відмічені і при аналізі рівня АМГ при ХГ. Зі збільшенням віку частка пацієнток з низьким і дуже низьким рівнями АМГ зростала.

Якщо у віковій підгрупі від 18 до 27 року низький рівень АМГ відмічений лише в 16,6% випадків, то в підгрупі від 28 до 35 року – вже в 26,6%. Необхідно відзначити, що дуже низький рівень АМГ не виявлений у жодної пацієнтки вищезгаданих груп. У старшій віковій групі (36-45 року) низький і дуже низький рівні АМГ визначалися в 53,9% випадків.

Ультразвукові параметри оваріального резерву вивчені у 40 пацієнток з ХГ на 2-3-й день МЦ за допомогою трансвагінального УЗД. Отримані дані представлені в таблиці 3.53.

Таблиця 3.53

Ехографічна характеристика яєчників пацієнток

Показник	Група 2, n=40	Група 3, n=34
Об'єм яєчників, $см^3$	6,3±0,4	6,4±0,6
Число антральних фолікулів 2-10 мм	4,3±0,4*	6,8±0,7

Примітка. * p<0,05 – при порівнянні з показниками контрольної групи.

Аналіз отриманих даних показав, що число антральних фолікулів діаметром 2-10 мм в групі жінок з ХГ було достовірне нижче, ніж в групі контролю – 4,28±2,44 і 6,8±2,7 (p<0,05) .

Розподіл показників об'єму яєчників у жінок з ХГ представлений в таблиці 3.54.

Таблиця 3.54

Розподіл показників об'єму яєчників у пацієнток 2 групи з хворобою Грейвса (%)

Об'єм яєчників, $см^3$	Група 2, n=40	Група, 3 n=34
<5	47,7*	11,7*
5-10	39,8*	77,3
>10	12,5	11,0

Примітка. * p<0,05 – при порівнянні з показниками групи 3.

Дані таблиці вказують, що статистично значимої відмінності середнього об'єму яєчників у пацієнток 2 і 3 груп не виявлено. Проте зменшений об'єм яєчників (<5 $см^3$) при ХГ діагностований в 4 рази частіше, ніж в контрольній

групі (47,7 і 11,7%, p<0,05), а нормальний об'єм яєчників (5-10 см^3) – в 2 рази рідше, ніж в контрольній групі (39,8 і 77,3%, p<0,05).

Отримані результати демонструють тенденцію до зниження всіх параметрів оваріального резерву у жінок з ХГ: збільшення середнього рівня ФСГ, зниження рівнів інгібіну В і АМГ в плазмі крові, зниження об'єму яєчників і числа антральних фолікулів.

Ми вважали за доцільне оцінити взаємозв'язок між ступенем вираженості тиреотоксикозу до призначення тиреостатичних препаратів (рівень fT4), тривалістю анамнезу ХГ, активністю аутоімунного процесу (об'ємом ЩЗ) і параметрами, що характеризують стан репродуктивної системи жінок, в числі яких порушення МЦ і репродуктивної функції, зміни концентрації статевих гормонів в плазмі крові, показники оваріального резерву.

Виявлені нами кореляційні зв'язки представлені в таблиці 3.55.

Таблиця 3.55

Кореляційна залежність між параметрами, що характеризують тяжкість та тривалість тиреотоксикозу та показниками, що відображають стан репродуктивної системи

Показник	Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R)	p
fT4/частота порушення МЦ	0,170	0,00550*
fT4/E2	0,309	0,00936*
fT4/T	0,320	0,04419*
Тривалість анамнезу ХГ/АМГ	-0,368	0,0442*
Тривалість анамнезу ХГ/об'єм яєчників	-0,304	0,04711*
Тривалість анамнезу ХГ/число антральних фолікулів	-0,377	0,01168*

Примітка. * p<0,05 – кореляційний зв'язок між виділеними параметрами статистично значимий.

Аналіз отриманих даних показав наявність «помірного» позитивного зв'язку між рівнем fT4 і концентраціями E2 і T, і «слабкому» позитивному зв'язку з частотою порушення МЦ.

Виявлений «помірний» негативний зв'язок між тривалістю анамнезу ХГ і рівнем АМГ, об'ємом яєчників і числом антральних фолікулів в них, що підтверджує наявність несприятливого впливу ХГ на стан оваріального резерву, міра зниження якого залежить від тривалості існування захворювання ЩЗ.

Аналіз методів лікування 308 жінок з ХГ показав, що найчастіше використовуваним методом лікування закономірно виявилася консервативна тиреостатична терапія, яка була проведена в 227 випадках. Хірургічне втручання виконане в 109 випадках (21,4%). Частота використання радіоактивного йоду склала 8,4% (31 випадок).

Результати консервативної тиреостатичної терапії тривалістю не менше 12 місяців виявилися несприятливими у 60,4% жінок і виявлялися розвитком рецидиву захворювання, використання радикальних методів лікування, що зажадало надалі. Оперативне лікування виявилося ефективним у 77,1% жінок, що визначалося об'ємом втручання. Рецидив ХГ, обумовлений нерадикальним об'ємом хірургічного втручання, розвинувся в 22,9% випадків. У проведеному дослідженні найбільш сприятливі результати відмічені при терапії радіоактивним йодом. Частота рецидивів захворювання після однократного призначення виявилася найменшою і склала 16,1%.

Результати хірургічного лікування оцінені нами залежно від об'єму виробленої операції у пацієнток 1 групи. Оперативне лікування проведене 86 жінкам групи 1. Рецидив ХГ після гемітиреоїдектомії відмічений в 62,5% випадків, після субтотальної резекції ЩЗ – в 26,5%, після гранично субтотальної резекції ЩЗ – в 12,5%. Після тиреоїдектомії розвиток рецидиву неможливий, у зв'язку з чим, вона є найбільш виправданим об'ємом хірургічного втручання, особливо в ситуації планерування жінкою вагітності.

Після закінчення консервативної тиреостатичної терапії вагітності завершилися терміновими пологами в 42,9% випадків, мимовільним викиднем в 21,4% випадків, вагітністю, що не розвивається, в 7,1% випадків.

Після оперативного лікування частота термінових пологів склала 75,7%. Несприятливі результати відмічені – в 10,8% випадків, що виявилося в 2 рази рідше в порівняно з консервативною тиреостатичною терапією. З них у 5,4% жінок вагітність завершилася мимовільним викиднем, в такого ж числа хворих – вагітністю, що не розвивається. У 13,5% випадків вироблений штучний аборт. Після терапії радіоактивним йодом всі вагітності завершилися терміновими пологами.

Отримані нами результати здаються сповна закономірними, враховуючи високу частоту розвитку рецидиву захворювання після консервативної тиреостатичної терапії (60-70%), а також після нерадикальних оперативних втручань, що підтверджене результатами багаточисельних досліджень. В цілому, найбільш сприятливі результати вагітностей відмічені після проведення терапії радіоактивним йодом.

Таким чином, результати проведеного тиреоїдного скринінгу виявили істотну частку патології ЩЗ у жінок з безпліддям (47,9%), поширеність якої була в 3,8 рази вище в порівняно з фертильними жінками (48,0 і 12,5%, $p<0,05$). У структурі патології ЩЗ у жінок з безпліддям переважало носійство АТ-ТПО у поєднанні з ехо-камера-ознаками АІТ (24,0%), гіпотиреоз в результаті АІТ (9,4%), еутиреоїдний зоб (7,8%), тоді як частка безплідних жінок з тиреотоксикозом була невисокою (0,6%).

Результати анкетування, проведеного у жінок з безпліддям, продемонстрували низьку діагностичну цінність клінічної симптоматики гіпотиреозу в порівняно з лабораторною діагностикою у верифікації даного діагнозу. Аналіз співвідношення чутливості і специфічності класичних симптомів гіпотиреозу показав, що відсутність симптомів гіпотиреозу з більшою вірогідністю свідчить про відсутність гіпотиреозу, чим наявність симптомів про наявність гіпотиреозу.

Провідне місце в структурі причин безпліддя у жінок з АІТ займав ЗГЕ (34,4%), з гіпотиреозом – ендокринний фактор безпліддя (СПКЯ) – 29,8% і ЗГЕ (26,6%), з еутиреоїдним зобом і у пацієнток без патології ЩЗ – трубно-перитонеальний фактор (33,3 і 39,8% відповідно). Носійство АТ-ТПО найчастіше мало місце при жіночому безплідді (29,9%) і безплідді неясного генезу (20,9%), причому частіше всіх АТ-ТПО асоціювалися із ЗГЕ (34,4%).

У жінок з АІТ відмічено зниження параметрів оваріального резерву, про що свідчило достовірне в порівняно з контролем підвищення частоти виявлення низького рівня АМГ (у 2,9 рази), зниження середніх концентрацій АМГ і підвищення середніх рівнів ФСГ, переважання низьких і середніх рівнів АМГ у жінок молодого і середнього віку, зниження числа антральних фолікулів, а також зменшений об’єм яєчників, діагностований в 3,8 рази частіше в групі пацієнток з АІТ, чим в групі жінок без патології ЩЗ.

Для пацієнток з безпліддям і АІТ характерні повторні безуспішні спроби програм ДРТ в анамнезі, в 2,4 рази що перевищують аналогічний показник в групі жінок без патології ЩЗ (53,3% і 22,2%, $p<0,05$), нижча ефективність програми ЕКЗ і висока частота ранніх репродуктивних втрат.

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 з кластером диференціювання CD19+/CD5+ в сироватці крові у пацієнток з АЗЩЗ ($r=0,52$; $p=0,048$).

У пацієнток з АІТ була виявлена достовірно вища частота зустрічання антифосфоліпідних антитіл (до кардіоліпіну, В2-глікопротєїну, фосфатидилсерину), антиоваріальних антитіл і антитіл до ХГЛ порівняно з групою жінок без патології ЩЗ.

Результати морфологічної і імуногістохімічної оцінки ендометрія пацієнток з АІТ, в яких заздалегідь при обстеженні в рамках підготовки до

програми ЕКЗ був виключений запальний процес в ендометрії, показали наявність запально-подібних змін в ендометрії у фазу проліферації з підвищенням експресії 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 здоровими фертильними жінками.

У жінок з безпліддям і АЗЩЗ відмічено порушення рецептивності ендометрія, про що свідчить більш, ніж трьохкратне зниження експресії LIF в ендометрії. Носійство АТ-ТПО у жінок з безпліддям можна розцінювати як прогностичний маркер порушень процесів імплантації.

Результати дослідження ФР у жінок з АІТ продемонстрували прямий взаємозв'язок між рівнями АТ-ТПО у ФР і сироватці. Наявність АТ-ТПО знижувала в 5 разів частку ооцитів хорошої якості і в 12 разів ембріонів хорошої якості, отриманих в програмах ЕКЗ, причому, достовірний вплив аутоімунної патології ЩЗ на ембріологічні параметри зберігався у всіх вікових групах.

У жінок з АІТ у ФР відмічено зниження рівня блокатора апоптозу sFas і підвищення рівня активатора апоптозу sFas-L, що свідчить про прискорення апоптозу в яєчниках і може бути причиною погіршення ембріологічних показників в програмі ЕКЗ у жінок з АЗЩЗ.

Результати ретроспективної і проспективної оцінки репродуктивної функції 308 жінок з ХГ показали, що, не дивлячись на те, що більше 70% жінок мали своєчасне становлення менархе, а регулярний МЦ до маніфестації ХГ відмічений у 92,8% пацієнток в групі 1 і у 91,4% в групі 2, маніфестація тиреотоксикозу супроводжувалася порушеннями МЦ в 47,2 і 63,8% хворих груп, що вивчалися, в структурі яких переважали олігоменорея – в 26,1 і 22,2% випадків і гіпоменорея – в 22,1 і 32,3% випадків відповідно.

Після маніфестації ХГ генітальний ендометріоз діагностований в групі 1 в 2,4 рази частіше – 7,6 і 3,2% випадків ($p<0,05$), а в групі 2 в 2 рази частіше –

6,9 і 3,4% ($p<0,05$). Фіброзно-кістозна мастопатія в 1,4 рази частіше виявлена після встановлення діагнозу ХГ в групі 1 (8,8 і 6,4%) і в 1,5 рази частіше – в групі 2 (10,3% і 6,9%).

При аналізі функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на тлі тиреотоксикозу виявлені достовірно вищі рівні ЛГ, ФСГ, Е2, Т порівняно з групою фертильних жінок. Відмічено достовірне зниження параметрів оваріального резерву у пацієнток з ХГ в порівняно з контролем: зниження концентрації інгібіну В, в 3 рази частіше відмічені низькі і дуже низькі рівні АМГ в плазмі крові, понижений об’єм яєчників і достовірне менше число антральних фолікулів.

Вагітності в анамнезі мали 75,6% жінок групи 1 і 65,5% – групи 2. Частота безпліддя у пацієнток, страждаючих ХГ, склала 18,4% і 37,9% відповідно. Частота і структура у жінок з ХГ практично не відрізнялися від даних епідеміологічних досліджень. Отримані дані дозволили нам передбачити, що ХГ, будучи ендокринним захворюванням, не вносить істотний вклад до розвитку ендокринного безпліддя. Здібність до зачаття у жінок з ХГ збережена, так, на тлі даного захворювання ЩЗ вагітність настала у 13,6% пацієнток групи 1 і у 8,6% жінок групи 2. Проте результати вагітностей залежали від компенсації тиреотоксикозу: частота мимовільного переривання вагітності при некомпенсованому тиреотоксикозі складає 66,6%, в разі компенсації тиреотоксикозу знижується до 11,8%.

При аналізі результатів вагітностей залежно від методу лікування ХГ було виявлено, що найбільш сприятливе завершення вагітності своєчасними пологами в 100% випадків відмічене при терапії радіоактивним йодом, в 75,7% – при хірургічному лікуванні і лише в 42,9% випадків при використанні тиреостатичних препаратів. У жінок, що застосовували консервативне лікування, частота мимовільного викидня склала 21,4%, що виявилося достовірно вище за аналогічний показник (5,4%) при використанні хірургічного лікування.

Результати порівняльного аналізу результатів різних методів лікування ХГ показали, що найменша частота розвитку рецидиву тиреотоксикозу відмічена при використанні оперативного лікування або терапії радіоактивним йодом (22,9 і 16,1% відповідно), а найбільша – при використанні консервативної тиреоститичної терапії – 60,4% ($p<0,05$). Частота сприятливих результатів у вигляді гіпотиреозу і еутиреозу була найбільшою в групі пацієнток, яким проводили лікування радіоактивним йодом (83,9%), а також в групі жінок, де проводилося хірургічне лікування в об'ємі тиреоїдектомії і гранично субтотальної резекції ЩЗ (77,1%), тоді результати консервативної тиреостатичної терапії тривалістю не менше 12 місяців виявилися несприятливими у 60,4% жінок і виявлялися розвитком рецидиву захворювання, що зажадало надалі використання радикальних методів лікування.

Отже, результати проведених досліджень підтвердили актуальність проблеми безпліддя у жінок із різною тироїдною патологією. Отримані нами дані необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для відновлення репродуктивної функції у жінок групи високого ризику.

Матеріали даного розділу були висвітлені у наступних публікаціях.

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.

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 оваріального 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

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

13. 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.

14. 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.

15. 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.

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

17. 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.

18. 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.

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

20. 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.

21. 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.

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

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

24. 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.

25. 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.

26. 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»; 2015 трав. 14, Київ. 2015;24(6, ч. 1):234-5.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

РОЗДІЛ 4
ПЕРЕБІГ ІНДУКОВАНОЇ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

4.1 Особливості функціонування шитопобіної залози у жінок з індукованою вагітністю та корекція порушень

Згідно сучасним дослідженням, І триместр вагітності є визначальний для прогнозу перебігу і результату індукованої вагітності (ІВ), оскільки більшість ускладнень цього періоду вагітності зумовлена нестабільним гормональним фоном унаслідок проведеної стимуляції функції яєчників, використанням різних гормональних препаратів, неадекватною прегравідарною підготовкою, соматичною і ендокринною обтяженою [94, 98]. Перебіг ІВ має істотні особливості, пов’язані з високими нефізіологічними концентраціями стероїдних гормонів, багатопліддям і синдромом гіперстимуляції яєчників (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 [102, 103].

У зв’язку з цим ми вивчили особливості функціонування ЩЗ (ТТГ, fТ4) в динаміці ІВ з врахуванням рівнів Е2, П, ХГЛ, а також проаналізували особливості перебігу вагітності у 109 жінок, які, залежно від вихідного стану ЩЗ, були розподілені 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 жінок з АІТ, у 25 жінок з 77 пацієнток з гіпотиреозом, в 46

з 128 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.

Основні клініко-лабораторні характеристики вагітних, включених в дослідження, відображено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Клініко-лабораторна характеристика вагітних, M±m

Параметр	Група 1, n=25	Група 2, n=25	Група 3, n=25	Група 4, n=25	Група 5, n=25
Вік, роки	30,3±0,6	30,2±1,0	30,4±1,7	28,7±1,1	28,6±1,2
ТТГ, мОд/л	2,0±0,2	2,1±0,2	2,0±0,3	1,9±0,2	1,8±0,2
fT4, пмоль/л	17,3±0,3	16,9±0,5	17,2±0,4	17,1±0,3	17,3±0,3
Е2, пмоль/л	198±18,9	196±21,5*	178±15,8	199,4±19,5**	203,8±18,8
П, нмоль/л	46,7±4,5	49,4±4,3*	42,9±4,2	48,9±4,3	52,1±5,2

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ між групами 2 та 3; ** $p<0,05$ між групами 3 і 4.

Як видно з представлених даних, 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, результати якої представлені в таблиці 4.2. 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.

Таблиця 4.2

Розподіл індукованих вагітностей залежно від кількості плодів

Кількість плодів	Група 1, n=25		Група 2, n=20		Група 3, n=25		Всього, n=70	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Одноплідна вагітність	10	40,0*	13	65,0	18	72,0	41	58,6
Вагітність двійнею	12	48,0*	5	25,0	7	28,0	24	34,2
Вагітність трійнею	3	12,0	2	10,0	-	-	5	7,2

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ між групами 2 та .3

Порівняльний аналіз частоти багатопліддя в досліджуваних групах показав, що двійнят більш всього було в групі жінок без патології ЩЗ (48,0%), чим 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); в 20 вагітних з носійством антитиреоїдних антитіл (група 2), в 25 вагітних з компенсованим гіпотиреозом (3 група) і у 20 жінок із спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (група 4).

Результати динамічної оцінки рівня ТТГ у обстежуваних жінок представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Рівні ТТГ в динаміці індукованої та спонтанної вагітності з урахуванням стану ЩЗ

ТТГ, МО/л	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Початково	2,0±0,2	2,1±0,2	2,0±0,3	1,8±0,1
День ПЕ	2,4±0,2#	3,2±0,4#	3,9±0,4*	-
2-3 тиж. після ПЕ/ день β-ХГЛ	2,9±0,3**#	3,5±0,3*,**	3,9±0,3*,***	1,5±0,2#
6-7 тиж.	1,7±0,2	3,2±0,2*,**	3,9±0,3*,**	1,5±0,2#
10-12 тиж.	1,5±0,2	2,1±0,2*,***	2,3±0,2*,**	1,3±0,1#
14-16 тиж.	1,4±0,2	2,2±0,1	1,9±0,2	1,4±0,1
20-26 тиж.	1,5±0,1	2,1±0,1	1,5±0,1	1,6±0,1
30-40 тиж.	1,6±0,1	2,0±0,1	1,4±0,1	1,5±0,1

Примітки:

1. достовірність *p<0,05 порівняно з групою 1 (еутиреоз);
2. ** p < 0,05 порівняно зі спонтанною вагітністю;
3. # p<0,05 порівняно з групою 2 (еутиреоз+АТ-ТПО).

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 1 групі 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 сучасним уявленням, 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 групах 2 і 3 (після збільшення дози L-T4) продовжували достовірно перевищувати аналогічні показники в групах 1 і 4 (3,2±0,2; 3,9±0,3; 1,7±0,2 і 1,5±0,2 МО/л; p<0,05); (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.

Результати динамічної оцінки рівня fT4 у обстежуваних жінок у вищезгадані терміни вагітності представлені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Рівні fT4 (пмоль/л) в динаміці індукованої та спонтанної вагітності з урахуванням стану ЩЗ

fT4	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Початково	17,3±0,3	17,0±0,5	17,2±0,4	17,3±0,3
День ПЕ	16,6±0,5	16,8±0,5	17,0±0,3	-
2-3 тиж. після ПЕ /день β-ХГЛ	16,8±0,4*	16,4±0,5*	16,5±0,5*,**	17,8±0,4
6-7 тиж.	17,1±0,5	15,7±0,5*,**	16,7±0,6*	17,5±0,5
10-12 тиж.	17,2±0,6	15,6±0,5*,**	17,5±0,6	17,4±0,3
14-16 тиж.	17,9±0,5#*	15,5±0,5*,**	17,7±0,5#	16,8±0,5
20-26 тиж.	17,0±3,6*	15,5±0,4**	17,4±0,8*#	15,8±0,5*
30-40 тиж.	16,9±0,5*	15,4±0,5**	17,3±0,6*#	15,6±0,4*

Примітки:

1. достовірність *p<0,05 порівняно з групою 4;
2. ** p < 0,05 у динаміці в 2 та 3 групах відносно до початкового рівня;
3. # p<0,05 порівняно з групою 2.

Вихідні значення fT4 не розрізнялися у всіх групах. У групі 1 рівень fT4 не зазнавав істотних змін в динаміці. У групі 2 з 4-5-го тижня вагітності наголошувалася відносна гіпотироксинемія, що зберігалася до завершення вагітності, рівень fT4 був достовірно нижче початкового (p<0,05).

У пацієнток групи 3 спостеріався помірно понижений рівень fT4, який після збільшення дози L-T4 поступово відновився до 10-12-го тижня вагітності і залишався практично незмінним до її завершення. У 4 групі 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 групі 2 і 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.

Результати динамічної оцінки рівня естрадіолу (Е2) обстежуваних жінок у вищезгадані терміни вагітності представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Рівні естрадіолу (пмоль/л) на фоні індукованої та спонтанної вагітності з урахуванням стану ЩЗ

Естрадіол	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Початково	198±18,9	196±21,5	178±15,8	203,8±18,8
День ПЕ	3358±312,3	2788,3±288,7	2985,9±240,2	-
2-3 тиж. після ПЕ /день βХГЛ	5201±690*	4478,2±423*	3645,0±388,1*	1970±182,7
6-7 тиж.	15349±1459*	13243,9±1131,8*	14411,3±1269,2*	7458±693
10-12 тиж.	25380,1±2423*	23622,3±2113,8*	24479,9±2429,7*	10228,0±859,6
14-16 тиж.	37104±3511*	34194,5±3002,3*	35833±2070,3*	16123±1352
20-26 тиж.	39129±3078*	37231±3511*	38567±3078*	21761±2154
30-40 тиж.	44344±4010*	41324,0±4078*	42767±4798*	29110±2459

Примітка. Достовірність * p<0,05 порівняно з групою 4.

Згідно з представленими 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 наголошувалося прогресивне зростання Е2 у всіх групах з ІВ, аналогічний показник, що істотно перевищував, в групі

спонтанної вагітності у всі терміни вагітності до завершення гестаційного процесу.

Результати динамічної оцінки рівня прогестерону (П) у обстежуваних жінок представлені в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Рівні прогестерону (нмоль/л) в динаміці на фоні індукованої вагітності з урахуванням стану ЩЗ

Прогестерон	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Початково	46,7±4,5	49,4±4,3	42,9±4,2	56,2±5,2
День ПЕ	330,5±30,5	296,0±25,4	318,6±27,2	-
2-3 тиж. після ПЕ /день βХГЛ	596,7±52,0**	454,1±50,2	532,6±55,4*	322,0±32,0
6-7 тиж.	947,8±93,7**	913,1±92,9*	806,4±80,0*	579,0±52,0
10-12 тиж.	1090±104*	1006,7±112,9*	1041,3±90,4*	882,4±59,3
14-16 тиж.	1289,2±102,9**	1199,0±87,1*	1211±120,7*	977,0±93,2
20-26 тиж.	1311±152,0*	1274±99,8*	1327±116,8*	1009±102
30-40 тиж.	1401±139,7*	1388±117*	1356±121,6*	1107±108

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ порівняно зі спонтанною вагітністю.

Згідно з представленими даними, 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; 322,0±32,1 $p<0,05$), проте був достовірно нижче в порівняно з аналогічними показниками в групах 1, 2 і 3 ($p<0,05$).

Результати динамічної оцінки рівня р-ХГЛ (рекомбінантний ХГЛ) в обстежуваних жінок представлені в таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Рівні р-ХГЛ (МО/л) на фоні індукованої та спонтанної вагітності з урахуванням стану ЩЗ

р-ХГ	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
2-3 тиж. після ПЕ/ день р-ХГЛ	18362,0±893,7*	17048,7±560,6*	15362±623,1*	624,7±60,1
6-7 тиж.	51272±8879,0*	54091,2±8255,9*	49442,5±7462,1*	12767±1298,5
10-12 тиж.	76897±7980,2*	71342±7263,4*	65178±6492,7*	32754,3±3761,1
14-16 тиж.	66611±6307,1*	60999±6785,9*	56266,9±5324,8*	29859±2071,3
20-26 тиж.	54782±5339,8*	49341 ±4350,7*	42046±4492,2*	26694±1126,7
30-40 тиж.	42567±4034,6*	37162±3779,0*	31887±3479,5*	17567±1025,4

Примітка. Достовірність *$p<0,05$ порівняно зі спонтанною вагітністю.

Як видно з представлених даних, 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 в 101 вагітної без вихідної патології ЩЗ, у т. ч. у 60 жінок з СГЯ (група 1), в 27 вагітних без ознак СГЯ (група 2, порівняння) і у 14 жінок зі спонтанною вагітністю (група 3, контрольна).

Динаміку рівнів ТТГ, fТ4, Е2, П і р-ХГЛ в сироватці крові у жінок 1 і 2 груп оцінювали до початку стимуляції, на 14-й день після ПЕ в порожнину матки, в термінах вагітності: 7, 14 і 24 тижні. У 3 групі вказані гормональні параметри вивчали до настання вагітності, в день констатації вагітності при визначенні позитивного рівня р-ХГЛ, а також у вищеперелічені терміни гестації.

Як видно з таблиці 4.8, пацієнтки обстежуваних груп були порівняні за вихідними гормональними показниками.

Таблиця 4.8

Початкова гормональна характеристика пацієнток

Параметр	Група 1, n=60	Група 2, n=27	Група 3, n=14
ТТГ, МО/л	1,6±0,1	1,7±0,2	2,0±0,1
fT4, пмоль/л	16,2±0,4	17,1±0,7	16,8±0,5
Естрадіол, пмоль/л	234,3±20,0	268,8±22,2	197,0±21,7
Прогестерон	43,6±4,6	34,7±3,1	41,3±4,6

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, високонормальний. За нашими даними, в 43% пацієнток 1 групи 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 в групах 1, 2 і 3 відповідно ($p>0,05$).

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 в 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-му тижні 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 воно зросло до 806,4±80 і 579±52 нмоль/л, відповідно, в порівняно з показниками на момент констатації вагітності ($p<0,05$).

До 14-го тижня вагітності рівень ТТГ в 1 групі 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 пмоль/л і 19104±1511 пмоль/л відповідно, в групі 3 зросла в 2 рази в порівняно з терміном вагітності 7 тижнів (7495±752 пмоль/л) ($p<0,05$). До 14 тижнів рівень П у всіх трьох групах в 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 групах 1, 2 і 3 відповідно і не перевищував нормативних показників.

Рівень Е2 в 24 тижні вагітності у всіх трьох групах був майже в 2 рази вище в порівняно з аналогічним показником при терміні 14 тижнів (55782±5736 пмоль/л в групі 1, 33344±3078 пмоль/л – в групі 2 і 11600±1154 пмоль/л – в групі 3), але виявився достовірно вище ($p<0,05$) лише в групі 2. Рівень П склав 1369±104; 1003±102 і 1123±128 нмоль/л в групах 1, 2 і 3 відповідно. Достовірне підвищення П в порівняно з терміном 14 тижнів відмічене лише в групі 3, що закономірно для що спонтанно настала і фізіологічно протікає вагітності. У групах 1 і 2 ця закономірність порушується в зв'язку гормональною підтримкою, що проводиться 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, склавши, в середньому, 15,8±0,6 пмоль/л. Отримані гормональні дані вказували на наявність субклінічного гіпотиреозу.

До 7-го тижня вагітності лабораторні зміни, що свідчать про субклінічний гіпотиреоз, зберігалися в 7 вагітних: рівень ТТГ склав, в 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 не зазнала істотних змін надалі.

У таблиці 4.9 представлені ускладнення вагітності, виявлені нами у пацієнток даної підгрупи.

Таблиця 4.9

Ускладнення гестаційного періоду у вагітних з відносною гіпотироксинемією, n=18

Ускладнення	Абс. число	**%**
Прееклампсія	2	11,1
Низька вага плода	2	11,1
Мимовільний викидень	1	5,6
Вагітність, що не розвивається	3	16,7

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. В 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 зробити висновок 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 зумовлені прямим стимулюючим впливом ХГЛ як структурного аналога ТТГ на функцію ЩЗ.

Таким чином, у вагітних з важкою формою СГЯ відмічена виражена стимуляція ЩЗ, що обумовлене 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. Виявилось, що серед

жінок з ІВ транзиторний гестаційний гіпертиреоз відмічений в 11 (15,7%), що було в 2 рази вище порівняно з аналогічним показником в групі жінок із спонтанною вагітністю – 3 (7,7%), p<0,05. Далі ми провели порівняльну оцінку частоти транзиторного гестаційного гіпертиреозу залежно від кількості плодів, результати якої відображено в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Частота транзиторного гестаційного гіпертиреозу при індукованій вагітності залежно від кількості плодів

Індуковані одноплідні вагітності, n=41		Індуковані багатоплідні вагітності, n=29		Спонтанні одноплідні вагітності, n=39	
n	%	n	%	n	%
3	7,3	8	27,5*	3	7,8

Примітка. Достовірність * p<0,001 – порівняно з одноплідними вагітностями.

Багатоплідні ІВ мали місце у 29 (26,6%) жінок 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 (блювота вагітних, загальна слабкість, виражена тахікардія, зниження маси тіла). Серед вагітних одним плодом він наголошувався 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 із спонтанною вагітністю (7,8%).

Ми провели порівняльний аналіз рівнів р-ХГЛ в динаміці у жінок з одноплідною і багатоплідною вагітністю (табл. 4.11). 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).

Таблиця 4.11

Рівні р-ХГ в динаміці в жінок з одно плідною та багатоплідною вагітністю

р-ХГЛ (МО/л)	Індуковані одно-плідні вагітності, n=41	Індуковані багато-плідні вагітності, n=29	Спонтанні одно-плідні вагітності, n=39
2-3 тиж. ПЕ (день р-ХГЛ)	726,7±70,1	1748,7±160,6*	597,1±54,1
6-7 тиж.	10359,9±1434,5	655970±1116,8*	8768±270,1
10-12 тиж.	41450,7±3310	115440,2±5654,7*	37123,0±3670,7
14-16 тиж.	32454,3±3790,7	95442,5±5635,9*	29050,7±1670,7
20-26 тиж.	24785±2985,2	93442,5±4472,9*	19346±1010

Примітка. Достовірність * p<0,001 – порівняно з одноплідною вагітністю.

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 рівні тиреоїдних гормонів (ТТГ, fT4) у пацієнток з індукованою багатоплідною вагітністю трійнею: початково, напередодні редукції ембріонів в терміні 8-10 тижнів вагітності, через 4 і 8 тижнів після редукції, таблиця 4.12. З представлених даних видно, що у вагітних трійнею в терміні 8-10 тижнів вагітності наголошувався пригнічений рівень ТТГ і підвищений рівень fT4; через 4 тижні після проведеної редукції одного плода з трійні все ще наголошувався низький рівень ТТГ і нормальний рівень fT4.

Повністю вказані параметри відновлювалися лише через 8 тижнів після проведеної редукції одного ембріона з трійні.

Таблиця 4.12

Рівні ТТГ, fT4 у пацієнток з індукованою багатоплідною вагітністю

Час дослідження	Вагітні трійнею, n=5	
	ТТГ, МО/л	fT4, пкмоль/л
Початково	1,6±0,2	16,7±0,5
8-10 тиж. (перед редукцією ембріону)	0,1±0,01*	29,6±1,4*
12-14 тиж. (через 4 тиж. після редукції)	0,4±0,3*	19,1±0,9
20-22 тиж. (через 8 тиж. після редукції)	1,2±0,4	16,8±1,2

Примітка. Достовірність * $p<0,05$ – порівняно з початковими показниками.

Отже, у вагітних трійнею в терміні 8-10 тижнів наголошувався транзиторний гестаційний гіпертиреоз, який купірувався повністю через 8 тижнів після проведеної операції редукції одного ембріона з трійні.

Всім жінкам, страждаючим безпліддям і, перш за все пацієнткам, плануючим відновлення репродуктивної функції за допомогою методів ДРТ, ми 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.

Всім жінкам на етапі планування методів ДРТ призначали індивідуальну йодну профілактику у вигляді точних дозованих препаратів калія йодиду (йодомарин або йодбаланс 250 мкг на добу) або вітамінно-мінеральних комп-

лексів для вагітних, що містять йод (витрум пренатал форте) у поєднанні з препаратами калія йодиду, виключенням пацієнток з ХГ. 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 використали для індивідуальної йодної профілактики йодвмісні біологічні активні добавки і якщо жінка, направлена в нашу клініку, їх приймала, рекомендували відмінити їх прийом і використовувати точно дозовані йодвмісні препарати.

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 (приблизно 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 врахуванням 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). Загальна характеристика пацієнток, включених в дослідження, представлена в таблиці 4.13.

Таблиця 4.13

Характеристика жінок з компенсованим гіпотиреозом Me [1 і 3 квартилі]

Характеристика	Основна група, n=25	Контрольна група, n=19
Вік (Me)	30 [28; 34]	30 [28; 34]
Етіологія гіпотиреозу - AIT - післяопераційний	 21 4	 14 5
Безпліддя: - первинне - вторинне	 13 12	 - -
Причина безпліддя: - трубно-перитонеальний - ановуляція - чоловічий - ендометріоз	 11 8 5 1	 - - - -
Початковий рівень ТТГ*, мМО/л	2,0 [1,2: 2,82]	2,80 [2,05: 3,68]
Початкова доза L-тироксину, мкг	75 [50; 100]	50 [50; 87,5]
Вагітність: - одноплідна - багатоплідна	 18 7	 19 -

В результаті проведеного лікування у 18 жінок основної групи настала одноплідна вагітність, в 7 діагностовані двійнята.

Як випливає з даних таблиці 4.13, пацієнтки двох 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 найбільш

частими 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-му тижні вагітності – 3,70 [3,30; 4,20] мОд/л (p<0,001), в контрольній групі – 2,80 [2,05; 3,68] і 3,60 [2,40; 3,90] мОд/л відповідно (p>0,05).

Дані визначення рівня ТТГ в динаміці представлені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Динаміка рівня ТТГ у жінок з гіпотериозом на фоні стимуляції суперовуляції і в контрольній групі Me [1 і 3 квартилі]

Параметр	Основна група, n=25	Контрольна група, n=19	Відмінності
Початковий ТТГ, мМО/л	2,0 [1,2; 2,82]	3, 70 [3,30; 4,20]	T=502; p=0,08 t=-1,7; p=0,12
ТТГ в терміні 4-5 тиж., мМО/л	2,80 [2,05; 3,68]	3,60 [2,40; 3,90]	T=358; p=0,1 *t=2,2; p=0,035 (CI 95% 0,08-2,13)**
Відмінності	*W=-325,0; p<0,001 t2=-7,1 p<0,001**	W=-83,0; p>0,05 t2=-1,8 p=0,09	

Примітка. Достовірність * – курсивом виділено статистично значимі відмінності.

В основній групі на тлі стимуляції овуляції у жінок з гіпотиреозом, що отримували колишню дозу L-T4, до 4-5 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-му тижні вагітності ці відмінності виявилися статистично значимими.

При оцінці динаміки ТТГ у окремих пацієнток від вихідного рівня до 4-5-го 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; р=0,003; t=3,64; р < 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, чим у жінок з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю.

У таблиці 4.15 представлені рівні Е2 і Р-ХГЛ. З представлених даних видно, що 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, представлені рівні Е2 і Р~ХГЛ в основній і контрольній групах.

Таблиця 4.15

Динаміка рівнів естрадіолу та р-ХГЛ у жінок з гіпотиреозом

Параметр	Основна група, n=25	Контрольна група, n=19	Відмінності
Е2, пмоль/л (початковий рівень)	178,0 [98,0; 262,0]	166,0 [134,25; 170,0]	Т=361; р=0,4
Е2, пмоль/л (4-5 тиж.)	3645,0 [1760,0; 5438,0]	976,10 [697,5; 1145,0]	*Т=210; р<0,01 t=2,53; р=0,015 (СІ 95% 1339-11940*
Динаміка рівня Е2	3259,0 [1690,0; 4976,3]	753,90 [587,25; 880,78]	*Т=206,0 р<0,001*
β-ХГЛ, мМО/л (4-5 тиж.)	15362,0 [10310,0; 19355,5]	11500,5 [8620,0; 19193,5]	*Т=206,0 р=0,332*

Примітка. Достовірність * – курсивом виділено статистично значимі відмінності.

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. Відмінностей по рівню β-ХГЛ між двома групами виявлено не було. При кореляційному аналізі виявлена закономірність не була відмічена, тобто рівень ТТГ не корелював з рівнем Е2 (табл. 4.16).

Таблиця 4.16

Кореляційний зв'язок залежності ТТГ на 5-6 тиж. вагітності та рівнів естрадіолу та р-ХГЛ

Група	Естрадіол	р-ХГл
ТТГ, мМО/л в основній групі	Rs=0,04; p=0,85	Rs=-0,04; p=0,85
ТТГ, мМО/л в контр. групі	Rs=0,14; p=0,56	Rs=0,005; p=0,98

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 у зв'язку з неспроможністю 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).

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

Ми провели оцінку результатів ЕКЗ у 89 жінок з АІТ без порушення функції ЩЗ з нормальним каріотипом, що мали повторні безуспішні спроби ЕКЗ в анамнезі, залежно від використання імуномоделюючої терапії шляхом введення внутрішньовенного введення імуноглобуліну G, в двох групах жінок:

у 46 жінок, що отримували терапію імуноглобуліном G (1 група) і у 43 пацієнток, що не використовували її.

Підвищений рівень CD3+56+16+ відмічений у 28 пацієнток (60,9%) групи 1 і 25 жінок (55,8%) групи 2, p>0,05. Високі рівні CD19+5+ виявлені в 12 (26,1%) і 13 (30,2%) пацієнток відповідно, p>0,05. Активація вірусно-бактерійної інфекції була виключена.

Препарат призначали по 50,0 мл тричі (1 раз – за 7 днів до ПЕ, 2 – після констатації біохімічної вагітності і 3 – на 6-7 тижню вагітності). Результати результатів програми ЕКЗ у обстежуваних жінок представлені в таблиці 4.17.

Таблиця 4.17

Вплив імуноглобулінтерапії на ефективність реалізації програми ЕКЗ в жінок з АІТ

Оцінювані параметри	Група 1, n=46	Група 2, n=43
Вік, роки	34,1±2,6	33,2±1,8
Число безуспішних спроб ЕКЗ в анамнезі	3,4	3,6
Число перенесених ембріонів	1,34	1,27
Число біохімічних вагітностей	23 (50,0%)*	11 (25,6%)
Число клінічних вагітностей	20 (43,5%)*	6 (14%)
Частота імплантації	20 (32,8%)*	6 (10,7%)
Багатоплідні вагітності - двійні - трійні	4 3 (15%) 1 (5%)	3 2 (33,3%) 1 (7,0%)
Репродуктивні втрати	2 (4,4%%)*	3 (7,0%)
Число доношених вагітностей/число жінок	18 (39,1%)*	3 (7%)
Показник (take babies home)**/ число перенесених ембріонів	21 (34,4%)*	7 (12,5%)
Показник (take babies home)** на пацієнтку	21 (45,6%)*	7 (16,3%)

Примітка. Достовірність * p<0,05 – відносно до показників групи порівняння; ** take babies home – число розроджених живими здорових дітей

Як видно з представлених в таблиці даних, за віком, середньому числу безуспішних спроб ЕКЗ в анамнезі і кількості перенесених ембріонів достовірних відмінностей в обох групах виявлено не було. Проте відмічені істотні відмінності між групами по частоті біохімічної вагітності – в 2 рази (50 і 25,6%); клінічній вагітності – в 3 рази (43,5 і 14,0%); частоті імплантації в 3 рази (32,8 і 10,7%); репродуктивних втрат – в 1,6 рази (4,4 і 7,0%), доношеній вагітності – в 5,6 рази (39,1 і 7,0%); у показнику «take babies home»/на число перенесених ембріонів – в 2,7 рази (34,4 і 12,5%); показнику «take babies home»/на пацієнтку – в 2,8 рази (45,6 і 16,3%).

Таким чином, нами виявлений позитивний клінічний ефект терапії внутрішньовенним імуноглобуліном G на ефективність реалізації програми ЕКЗ у жінок з АІТ.

4.2 Особливості перебігу та тактика ведення індукованої вагітності з врахуванням стану щитоподібної залози

Ми проаналізували особливості перебігу І триместра вагітності у 109 жінок, розподілених в наступні групи залежно від вихідного стану ІЦЖ (табл. 4.18). Аналізуючи характер і частоту ускладнень, ми провели порівняльний аналіз частоти розвитку СГЯ в досліджуваних групах жінок з ІВ (табл. 4.19).

За результатами нашого дослідження СГЯ легкого ступеня спостерігався у 49 (70%) жінок з ІВ. Середній ступінь мав місце у кожної четвертої вагітної (25,7%), найчастіше у жінок без патології ЩЗ (36%), у кожної п’ятої жінки з носійством АТ-ТПО (20%) і практично з такою ж частотою у жінок з компенсованим гіпотиреозом – 5 (20%). Частка жінок з важким перебігом СГЯ складала 4,3% від числа всіх ІВ і з рівною частотою відмічена в кожній групі (4%, 5% і 4% відповідно, $p>0,05$).

Ранній токсикоз вагітних зустрічався достовірно частіше у жінок з індукованою в порівняно із спонтанною вагітністю (15,7 і 7,7%, $p<0,05$), причому в групі жінок з АТ-ТПО – у кожної третьої жінки (30%).

Таблиця 4.18

Частота та структура ускладнень І триместру вагітності в досліджуваних групах

Ускладнення	Група 1, n=25		Група 2, n=20		Група 3, n=25		Група 4, n=19		Група 5, n=20	
Ранній токсикоз вагітних	4	16,0	6	30,0	1	4,0	1	5,3	2	10,0
Загрозливий мимовільний викидень	12	48,0*	15	75,0*	7	28,0*	5	26,3	1	5,0
Низьке прикріплення хоріону	9	36,0*	8	40,0*	7	28,0	3	15,8	1	5,0
Гіпоплазія хоріону	3	12,0	5	25,0*	3	12,0	1	5,3	-	-
Відшарування хоріону	4	16,0	6	30,0*	4	16,0	2	10,5	1	5,0
СГЯ середнього ступеня	9	36,0*	4	20,0*	5	20,0*	-	-	-	-
СГЯ тяжкого ступеня	1	4,0	1	5,0	1	4,0	-	-	-	-
Активація бактеріальної вірусної інфекції	5	20,0	4	20,0	2	8,0	1	5,3	2	10,0
Патологія системи гемостазу	16	64,0*	9	45,0*	8	32,0*	1	5,3	1	5,0
ВА	1	4,0	4	20,0	2	8,0	2	10,5	1	5,0
АФА	2	8,0	4	20,0*	3	12,0	3	15,8*	1	5,0
антихгл	2	8,0	4	20,0*	3	12,0	3	15,8*	1	5,0
Анемія вагітних	6	24,0	4	20,0	4	16,0	2	10,5	2	10,0

Примітка.* $p<0,05$ відносно до показників групи контролю

Таблиця 4.19

Розподіл випадків СГЯ щодо ступеня тяжкості

СГЯ	Група 1, n=25	Група 2, n=20	Група 3, n=25
Легкий ступінь	24 (96%)	15 (75%)	10 (40%)
Середній ступінь	9 (36%)	4 (20%)	5 (20%)
Тяжкий ступінь	1 (4%)	1 (5%)	1 (4%)

Загроза переривання вагітності, що виявляється періодичними больовим синдромом і кров'яними виділеннями, зустрічалася у кожної другої жінки з індукованою вагітністю (48,6%), що в 3,2 рази перевищувало аналогічний показник в групі із спонтанною вагітністю – 15,4%, $p<0,05$, при цьому в групі жінок з еутіерозом і носійством антитиреоїдних антитіл ознаки загрозливого мимовільного викидня мали місце достовірно частіше (75%) порівняно з пацієнтками із компенсованим гіпотиреозом та індукованою вагітністю (28%), жінками з компенсованим гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (26,3%), а також жінками із спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (5%) ($p<0,05$). Вказані зміни були пов'язані головним чином з порушеннями імплантації і плацентації, чим 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% і 7,7%, $p<0,05$); вона зустрічалася у кожної третьої вагітної в 2 групі (30%) і у вагітних і 3 груп (16%; 16% відповідно).

Гіпоплазія хоріону (невідповідність товщини хоріону терміну вагітності), що є віддзеркаленням неповноцінної інвазії хоріону і плацентації, також переважала в групі жінок з індукованою вагітністю (15,7%) порівняно зі спонтанною (2,6%), $p<0,05$, причому достовірно частіше в групі 2 (25,0%) в порівнянні з групами 1 і 3 – 12 і 5,3%, $p<0,05$.

Активація бактеріально-вірусної інфекції, виявлена на підставі серологічної ІФА-діагностики, 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 (20%) порівняно з групою 3 (8%), p<0,05 і в групі 2 (20%) порівняно з групою 3 вагітних (5,3%), 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 сповна з'ясовно і є наслідком вираженого гормонального навантаження в циклі ЕКЗ, а також наслідком гемоконцентрації у жінок з 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% і 32%, p<0,05). Істотні відмінності між жінками з компенсованим гіпотиреозом в групах 3 (32%) і 4 (5,3%) (p<0,05), мабуть, 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 індукованою вагітністю 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%). 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 із 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 – 10 (15,6%) порівняно з групою без патології ЩЗ (6,7%, p<0,05).

Анемія вагітних I 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.

Таким чином, перебіг I триместра індукованої вагітності характеризується значною частотою ускладнень порівняно з перебігом спонтанної вагітності, що зумовлене, перш за все, наявністю СГЯ і багатопліддям. Порівняльний аналіз частоти ускладнень між пацієнтками обох груп показав достовірне підвищення раннього токсикозу вагітних (у 2 рази), погрози переривання (у 3,2 рази), передлежання і низького прикріплення хоріону (у 3 рази), відшарування хоріону (у 1,7 рази), гіпоплазія 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 I триместра вагітності у жінок зпатологією 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 зустрічається ВА (12,5 і 4,4%), АФА (20,3 і 4,4%) і 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.

Як було показано вище, найбільш поширеним ускладненням ранніх термінів індукованої вагітності є СГЯ, маніфестація якого мала місце, в середньому, на 7-9-ту добу після введення тригера овуляції, а повне купірування симптомів наголошувалося 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.

Корекція гемостазіологічних порушень проводилася за допомогою препаратів низькомолекулярних гепаринів під контролем D-димера і анти-ха активності плазми крові.

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'яних виділень і організації гематоми.

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 врахуванням 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 унаслідок порушень гемостазу, активації персистентної вірусно-бактеріальної інфекції і аутоімунних процесів, гормонального дисбалансу, обумовленого СГЯ і гормональною терапією – актовегин; траксевазин та гепатопротектори.

Всі вагітні після ЕКЗ отримували гормональну підтримку за допомогою препарату мікродозованого прогестерону (утрожестан) 300-600 мг/добу вагінально або аналога прогестерону – ретропрогестерону дідрогестерону 20-30 мг/добу перорально в I триместрі вагітності.

Питання щодо доцільності вживання естрогенних препаратів вирішували, виходячи з індивідуальних показників і особливостей лікування, що проводиться, за наявності інформованої згоди жінки.

При багатоплодовій вагітності трійнею, в 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, гемостатична терапія, а також терапія, направлена на профілактику розвитку плацентарної дисфункції і активації вірусно-бактеріальної інфекції.

У жінок без вихідної 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 і доношуванню її.

Проте, не дивлячись на комплекс лікувально-профілактичних заходів, що проводяться, з 109 спостережень вагітність спонтанно урвалася в трьох (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 – дві втрати, відповідно 4 і 10%). Слід також відзначити, що ще 3 ранніх втрати вагітності у жінок з АІТ мали місце у іногородніх пацієнток, що спостерігалися за місцем проживання. Таким чином, у жінок з АІТ частота ранніх репродуктивних втрат склала 19,2%.

Результати вагітності в спостережуваних нами 109 вагітних представлені в таблиці 4.20.

В 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. З 39 жінок із 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.

З 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 1 групі (16%) порівняно з 2 (5%) і 3 (4%) групами. Передчасні пологи на 36-37 тижні мали місце в 19 (29,7%) з числа пацієнток з патологією ЩЗ і у 8 (17,8%, $p>0,05$) пацієнток без патології ЩЗ, причому у жінок з антитілами достовірно вище (40%, $p<0,05$), ніж у жінок з гіпотиреозом і індукованою вагітністю (20%) і пацієнток з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (25%). 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).

Таблиця 4.20

Наслідки вагітностей в досліджуваних групах

Ускладнення	Група 1, n=25		Група 2, n=20		Група 3, n=25		Група 4, n=19		Група 5, n=20	
Ранній викидень	1	4,0	2	10,0	-	-	-	-	-	-
Своєчасні пологи в терміні 38-39 тиж.	17	68,0	9	45,0*	19	76,0	13	68,4	15	75,0
Передчасні пологи в терміні 36-37 тиж.	3	12,0*	8	40,0*	5	20,0	6	31,6	5	25,0
Передчасні пологи в терміні 33-35 тиж.	4	16,0	1	5,0	1	4,0	-	-	-	-

Примітка. * $p<0,05$ відносно до показників групи контролю.

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 із 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, результати якого представлені в таблиці 4.21.

Таблиця 4.21

Число народжених дітей в досліджуваних групах

Групи	Одна дитина	Дві дитини
Група 1	10 (26,3%)	28 (73,7%)
Група 2	11 (44%)	14 (56%)
Група 3	18 (56,2%)	14 (43,8%)
Група 4	19 (100%)	
Група 5	20 (100%)	
Всього	78	56

У результаті народилися 134 новонароджених (в т. ч. 56 двійнят). Порівняльна оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар у жінок з індукованою і спонтанною вагітністю представлена в таблиці 4.22.

Таблиця 4.22

Оцінка стану новонарджених за шкалою Апгар

Оцінка за шкалою Апгар	Індукована вагітність			Спонтанна вагітність, n=39
	Група 1, n=24	Група 2, n=18	Група 3, n=25	
8-9 бал.	10 (41,7%)	10 (55,6%)	14 (56%)	29 (74,3%)
7-8 бал.	7 (29,2%)	5 (27,8%)	8 (32%)	10 (25,0%)
6-7 бал.	4 (16,7%)	3 (16,7%)	3 (12%)	-
5-6 бал.	3 (12,5%)	-	-	-

Частка новонароджених з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів була вище в групі жінок із спонтанною вагітністю, чим в групі пацієнток з 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 і 12,5%, p>0,05). Як видно з представлених даних, не було виявлено достовірних відмінностей в оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар залежно від стану ЩЗ.

Далі ми провели аналіз стану новонароджених залежно від гестаційного терміну. Стан новонароджених прямо корелював з гестаційним терміном. До теперішнього часу психомоторний розвиток всіх дітей відповідає віку.

Таким чином, стимуляція суперовуляції в програмах ЕКЗ призодить 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 ранішого, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-T4, а при носійстві АТ-ТПО призводять до відносної гіпотироксинемії унаслідок зниження адаптаційних можливостей ЩЗ, ураженою 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. В третини вагітних без патології ЩЗ при важкій формі СГЯ розвивається субклінічний гіпотиреоз, обумовлений 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 триместра індукованої вагітності, стан новонароджених істотно не страждає і залежить від гестаційного терміну.

Отримані результати необхідно впроваджувати у практичну охорону здоров'я.

Матеріали даного розділу були використані у наступних наукових публікаціях.

1. 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.

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

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

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

5. 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.

6. 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.

7. Берая ДЮ. Індукована вагітність у жінок з безпліддям і аутоімунною патологією щитоподібної залози: тактика ведення та профілактика усклад-

нень. 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.

8. 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.

9. 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.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 слід вказати, що генітальний ендометріоз відмічений в анамнезі в 31,8%, синдром полікістозних 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 [54, 111].

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, чоловіче – у 126 (25,4%) жінок; безпліддя неясного генезу діагностоване при обстеженні 43 подружніх пар (8,7%).

У структурі причин жіночого безпліддя переважав трубно- перитонеальний фактор (37%); істотну частку займав зовнішній генітальний ендо-

метріоз (ЗГЕ) – 36,4%; ендокринний фактор безпліддя (СПКЯ) відмічений в 23,2%, матковий фактор – у 3,4% пацієнток. 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 1 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 I триместрі вагітності, що також відмічають автори у сучасній літературі [41, 113].

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 та 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 [1, 2, 44].

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% і 12,5% відповідно, $p<0,05$). У структурі патології ЩЗ в обох групах переважало носійство АТ-ТПО у поєднанні з ехо-ознаками АІТ (дифузна неоднорідність і зниження ехогенності тканини ЩЗ), в 2,8 рази що частіше зустрічаються в групі безплідних жінок в порівняно з фертильними (24% і 8,7%, $p<0,05$).

Гіпотиреоз в результаті АІТ виявлений в 9,4% з безпліддям, у т. ч. маніфестний – в 0,8% і субклінічний – у 8,6% жінок, тоді як він діагностований лише в 2,5% фертильних жінок, $p<0,05$. Гіпотиреоз у стадії медикаментозної компенсації був діагностований у 30 (6%) пацієнток з безпліддям, в т. ч. в результаті АІТ – у 22 жінок, післяопераційний – у 8 пацієнток (оперовані з приводу раку ЩЗ – 2 хворі, 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 жінок, 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%), обумовлений 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 [45, 47].

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%, $p<0,05$), причому в обох групах переважали ознаки АІТ, частка яких була достовірно вище в групі жінок з безпліддям (28,4 і 10%, $p<0,05$). 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 зоб (2,4%), багатовузловий зоб (1,0%), змішаний дифузно-вузловий зоб (0,6%). Об'єм ЩЗ у пацієнток з еутиреоїдним зобом, в середньому, склав 29,0+1,8 $см^3$ (Me – 28,4, min – 8,0, max – 59,6). У разі виявлення вузлового зобу діаметр максимального вузла, в середньому, склав 1,6±0,04 см. У 2,5% жінок без порушень репродуктивної функції був діагностований дифузний еутиреоидний зоб.

Для з'ясування ролі і місця тиреоїдної патології в генезі порушень репродуктивної функції жінки [60, 115] 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 (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%) 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 [116, 123]. Проведений аналіз функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на підставі дослідження концентрацій гормонів в плазмі крові [44].

Середні значення концентрацій гормонів у жінок з АІТ не відрізнялися від нормативних показників за винятком ФСГ, середній рівень (12,8±2,5 МО/л) перевищував референсні значення (2,0-10,0 МО/л). Проте середні рівні ЛГ, ФСГ виявилися достовірно вище 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 і 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 [45, 47].

Як видно з представлених даних, 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 в 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 включає 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 M (17,5; 4,0 і 0%, p<0,05); антитіл до фосфатидил-серину класу G (10,5; 0 і 0%, p<0,05). У останніх показниках 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 M (2,3±0,4; 1,7±0,6 і 1,6±0,7; p<0,05); АТ до β2-глікопротеїну-1 Ig класу M (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 одної 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 і не відмічені ні в групі порівняння, ні 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 відмічають високу інформативність частоти антитіл до прогестерону і ХГЛ [128, 137]. 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 2 пацієнток основної групи виявлено поєднання антитіл до П і 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), антиова-ріальних 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 та інтерферонового статусу [44].

Нами 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;і 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%, $p<0,05$).

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 [44], нами проаналізовані зміни стану основних показників інтерферонового статусу у жінок обох груп.

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 достовірне 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 (ФГА) 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 ШЖ проведено морфологічне і імуногістохімічне дослідження тканини у фазу проліферації і секреції – в період «вікна імплантації» [59, 137]. 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 поодинокими плазматичними клітинами. У групі пацієнток з антитиреоїдними АТ відмічено збільшення числа макрофагів і клітин моноцитарного ряду в залозах і стромі ендометрія. При цьому, ні 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 [42].

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) [42].

З метою детального дослідження ендометрія проведено імуногістохімічне дослідження з використанням маркерів запалення, проліферації, апоптозу клітин, а також маркера рецептивності [42].

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.

У 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 – 0 (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 вибраний маркер CD68, що виявляється в мембрані клітин макрофагального ряду у вигляді коричневого кольору [44]. Було показано, що число макрофагів (CD68) в основній групі перевищувало аналогічні показники в групі порівняння – 48,4±4,1 бали 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 естрогів (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 наголошуються 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 [42]. 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 бали 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 [42]. 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. У основній групі експресія Apaf-I в клітинах залозистого і покривного епітелію була достовірно вище за показники в контролі – 4,3±1,6 балів 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 день МЦ, тобто в період «вікна імплантації» [59]. 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 3-х кратне 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 [58, 140] 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- і 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 2 групи АТ-ТПО не визначалися.

Порівняльна оцінка вмісту АТ-ТПО у жінок з АІТ в різних вікових групах показала, що вік не істотно 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 (1А)=0,8; r (1В)=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 відмічають у сучасній літературі [144, 150].

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 1А > sFas ІВ), 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, обумовлено 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, чим 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, страждаючим безпліддям і, перш за все пацієнткам, плануючим відновлення репродуктивної функції за допомогою методів ДРТ, ми 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.

Всім 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 [58, 153]. 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 використали 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 [156, 157].

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 (приблизно 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 врахуванням 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).

У результаті проведеного лікування у 18 жінок основної групи настала одноплідна вагітність, в 7 діагностовані двійнята.

Отримані дані свідчать, що пацієнтки двох 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.

У 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 у основній групі на тлі стимуляції овуляції у жінок з гіпотиреозом, що отримували колишню дозу L-T4, до 4-5 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 виявилися статистично значимими.

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 (T=303,0; p=0,003; t=3,64; p < 0,001; C195% 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, чим 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 [159, 160]. Відмінностей по рівню 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, чим 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 [164, 170], І триместр вагітності є визначальний для прогнозу перебігу і результату індукованої вагітності (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 синдромом гіперстимуляції яєчників (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 [41, 60].

З огляду на це ми вивчили особливості функціонування ЩЗ (ТТГ, fT4) в динаміці ІВ з врахуванням 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; група2 – 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 більш всього було в групі жінок без патології ЩЗ (48,0%), чим 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); в 20 вагітних з носійством антитиреоїдних антитіл (група 2), в 25 вагітних з компенсованим гіпотиреозом (група 3) і у 20 жінок із спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (4група).

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 і 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 останніх групах.

Згідно сучасним уявленням [44, 164], 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 і 4 (3,2±0,2; 3,9±0,3; 1,7±0,2 і 1,5±0,2 МО/л; p<0,05); (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 4 групі рівень fT4 практично не змінювався в динаміці, проте після 20-го тижня вагітності наголошувалося 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 групі 2 та 4 (17,4±0,8; 15,5±0,4 і 15,8±0,5 пмоль/л та 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 [170, 172].

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 (1198±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, аналогічний показник, що істотно перевищував, в групі спонтанної вагітності у всі терміни вагітності до завершення гестаційного процесу.

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 ($p<0,05$).

Як видно з отриманих даних, 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 в 101 вагітної без вихідної патології ЩЗ, у т. ч. у 60 жінок з СГЯ (група 1), в 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-й день після ПЕ в порожнину матки, в термінах вагітності: 7, 14 і 24 тижні. У 3 групі вказані гормональні параметри вивчали до настання вагітності, в день констатації вагітності при визначенні позитивного рівня р-ХГЛ, а також у вищевказані терміни гестації [178, 184].

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 в групах 1, 2 і 3 відповідно ($p>0,05$).

Динаміка рівня Е2 та П на 14-й день ПЕ і в термінах 7, 14 та 24 тижні вагітності показала, що рівень Е2 в 1 групі 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 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 1 групі 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 пмоль/л і 19104±1511 пмоль/л відповідно, в групі 3 зросла вдвічі 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 і наблизилась до вихідного вмісту. Рівень fT4 знизився до 15,0±0,4; 16,0±0,9 і 15,5±0,7 пмоль/л в групах 1, 2 і 3 відповідно і не перевищував нормативних показників.

Рівень Е2 в 24 тижні вагітності у всіх 3-х групах був майже в 2 рази вище порівняно з аналогічним показником при терміні 14 тижнів (55782±5736 пмоль/л в групі 1, 33344±3078 пмоль/л – в групі 2 і 11600±1154 пмоль/л – в групі 3), але виявився достовірно вище лише в групі 2 ($p<0,05$). Рівень П склав 1369±104; 1003±102 і 1123±128 нмоль/л в групах 1, 2 і 3 відповідно. Достовірне підвищення П порівняно з терміном 14 тижнів відмічене лише в групі 3, що закономірно для що спонтанно настала і фізіологічно протікає вагітності. У групах 1 і 2 ця закономірність порушується в зв'язку гормональною підтримкою, що проводиться 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, склавши, у середньому, 15,8±0,6 пмоль/л. Отримані гормональні дані вказували на наявність субклінічного гіпотиреозу, що також відмічають у сучасній літературі [184, 188].

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 2 пацієнток і не зазнала істотних змін надалі.

Ускладнення вагітності у жінок із безпліддям та патологією ЩЗ є предметом чисельних наукових досліджень [193, 205]. 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 [209, 218].

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 збагатоплідною 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 обумовлене 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 в 2 рази вище порівняно з аналогічним показником в групі жінок зі спонтанною вагітністю – 3 (7,7%), $p<0,05$. Далі ми провели порівняльну оцінку частоти транзиторного гестаційного гіпертиреозу залежно від кількості плодів, що на думку деяких дослідників має важливе значення [222, 228].

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 (блювота вагітних, загальна слабкість, виражена тахікардія, зниження маси тіла). Серед вагітних одним плодом він наголошувався 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 триместра вагітності у 109 жінок, розподілених в наступні групи залежно від вихідного стану ЩЖ, що є предметом чисельних досліджень [58, 235, 236].

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%).

Загроза переривання вагітності, що виявляється періодичними больовим синдромом і кров'яними 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%) порівняно з пацієнтками з компенсованим гіпотиреозом і індукованою вагітністю (28%), жінками з компенсованим гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (26,3%), а також жінками зі спонтанною вагітністю без патології ЩЗ (5%, $p<0,05$). 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 і 7,7%, $p<0,05$); вона зустрічалася у кожної третьої вагітної в 2 групі (30%) і у вагітних і 3 груп (16 і 16% відповідно).

Гіпоплазія хоріону (невідповідність товщини хоріону терміну вагітності), що є віддзеркаленням неповноцінної інвазії хоріону і плацентації [239, 248], також переважала в групі жінок з ІВ (15,7%) порівняно зі спонтанною (2,6%), $p<0,05$, причому достовірно частіше в групі 2 (25%) порівняно з групою 1 і 3 (12,0 і 5,3%, $p<0,05$).

Активація бактеріально-вірусної інфекції, виявлена на підставі серологічної ІФА-діагностики [44], 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 (20%) порівняно з 3 групою (8%), p<0,05 і в групі 2 (20%) порівняно з групою 3 вагітних (5,3%), 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 сповна з'ясовно і є наслідком вираженого гормонального навантаження в циклі ЕКЗ, а також наслідком гемоконцентрації у жінок з 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 і 32%, p<0,05). Істотні відмінності між жінками з компенсованим гіпотиреозом в групах 3 і 4 – 32,0 і 5,3%, p<0,05), мабуть, також зумовлені 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%). 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 – 10 (15,6%) порівняно з групою без патології ЩЗ (6,7%, p<0,05).

Анемія вагітних I 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 2, 3 і 4 групами вагітних.

Отже, перебіг I триместру індукованої вагітності характеризується значною частотою ускладнень порівняно з перебігом спонтанної вагітності, що обумовлене, перш за все, наявністю СГЯ і багатопліддям. 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), гіпоплазія хоріону (у 6,0 разів), активації бактеріально-вірусної інфекції (у 2,0 рази), активації плазмової і судинно-тромбоцитарної ланок гемостазу (у 9,2 рази).

Порівняльний аналіз частоти ускладнень I 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 зустрічається ВА (12,5 і 4,4%), АФА (20,3 і 4,4%) і 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 [44].

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 наголошувалося лише на 12-14-й 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 [250, 256].

Корекція гемостазіологічних порушень проводилася за допомогою препаратів низькомолекулярних гепаринів під контролем D-димера і анти-ха активності плазми крові [44].

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'яних виділень і організації гематоми [260, 262].

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 врахуванням 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 унаслідок порушень гемостазу, активації персистентної вірусно-бактеріальної інфекції і аутоімунних процесів, гормонального дисбалансу, обумовленого СГЯ і гормональною терапією – актовегін; траксевазин та гепатопротектори.

Всі вагітні після ЕКЗ отримували гормональну підтримку за допомогою препарату мікродозованого прогестерону (утрожестан) 300-600 мг/добу вагінально або аналога прогестерону – ретропрогестерону дідрогестерону 20-30 мг/добу перорально в I триместрі вагітності.

Питання про доцільність вживання естрогенних препаратів вирішували, виходячи з індивідуальних показників і особливостей лікування, що проводиться, за наявності інформованої згоди жінки.

При багатоплодовій 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, гемостатична терапія, а також терапія, направлена на профілактику розвитку плацентарної дисфункції і активації вірусно-бактеріальної інфекції.

У жінок без вихідної 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, блювота, 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 і доношуванню її.

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 1 втрата і в групі 2 – 2 втрати, відповідно 4 і 10%). Слід також відзначити, що 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%) порівняно з групами 2 (5%) і 3 (4%). Передчасні пологи на 36-37 тижні мали місце в 19 (29,7%) з числа пацієнток з патологією ЩЗ і у 8 (17,8%, $p>0,05$) пацієнток без патології ЩЗ, причому у жінок з антитілами достовірно вище (40%, $p<0,05$), ніж у жінок з гіпотиреозом і індукованою вагітністю (20%) і пацієнток з гіпотиреозом і спонтанною вагітністю (25%). 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). Порівняльна оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар у жінок з індукованою і спонтанною вагітністю.

Частка новонароджених з оцінкою за шкалою Апгар 8-9 балів була вище в групі жінок зі спонтанною вагітністю, чим 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%, $p>0,05$). Як видно з отриманих даних, не було виявлено достовірних відмінностей в оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар залежно від стану ЩЗ.

Далі ми провели аналіз стану новонароджених залежно від гестаційного терміну. 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 ранішого, ніж при спонтанній вагітності, підвищення дози L-T4, а при носійстві АТ-ТПО призводять до відносної гіпотироксинемії унаслідок зниження адаптаційних можливостей ЩЗ, ураженою 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. В третини вагітних без патології ЩЗ при важкій формі СГЯ розвивається субклінічний гіпотиреоз, обумовлений 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 страждає і залежить від гестаційного терміну. 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% та сумарної перинатальної патології з 20,3 до 10,0% відповідно.

Отримані результати необхідно впроваджувати у практичну охорону здоров’я.

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 тиреоїдною патологією 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 заплід-

нення, 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 тиреперoксидази, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медицинский альманах. 2015;4:98-101.

2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоровье женщины. 2017;3:56–62.

3. Бакун ОВ, Юзько ОМ. Концентрація гіпофізарних гормонів у крові жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2(2):52-5.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

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

8. 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.

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

10. 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.

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

12. Берая ДЮ. Оптимизация 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.

13. Берая ДЮ. Особливрсті 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.

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

15. 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.

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

17. 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.

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

19. 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.

20. 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.

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

22. 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.

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

24. 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.

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

26. Берая ДЮ. Особливості безпліддя у жінок із різними тиреоїдними порушеннями. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики. НУОЗ України імені П.Л. Шупика. 2021;4:61-5.

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

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

29. Бобик ЮЮ. Аналіз причин безпліддя в умовах природного йодного дефіциту. Буковинський медичний вісник. 2010;14(4):15-8.

30. Богослав ЮП, Гюльмамедова ИД, Ахмеров РР, Яковец АМ. Наш опыт применения технологии "Плазмолифтинг" в комплексном лечении бесплодия у женщин. Здоров'я жінки. 2016; 9:152-4.

31. Боднар ПН, Михальчишин ГП, Комисаренко ЮИ, Приступюк ГП, ред. Эндокринология: учебник. Винница: Нова Книга; 2016. 488 с.

32. Бойко ВІ, Єжова АВ. Генітальний ендометріоз у жінок із безпліддям: прогнозування і рання діагностика. Здоров'я жінки. 2014;9:166-7.

33. Вдовиченко ЮП, Берая ДЮ. Особливості безпліддя і стан оваріального резерву у жінок з аутоімунною патологією щитоподібної залози. Здоров'я жінки. 2013;1:185-90.

34. Вдовиченко ЮП, Берая ДЮ.Частота і структура тироїдних порушень у жінок з безплідністю. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2013;76(1):88-9.

35. Вдовиченко ЮП, Колесник АВ. Патология эндометрия как причина женского бесплодия. Здоров'я жінки. 2011;7:206-7.

36. Вдовиченко ЮП, Колесник АВ. Особливості патогенезу хронічного ендометриту у пацієнток з безплідністю. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011;73(6):101-4.

37. Вдовиченко ЮП, Чермак ИИ. Невынашивание беременности у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием в анамнезе. Здоров'я жінки. 2011;2:250-1.

38. Вороненко ЮВ, Бойко АІ, Гойда НГ, ред. Дидактичні технології викладання питань репродуктивного здоров'я: навчально-методичний посібник для викладачів. Київ: Книга-плюс; 2011. 192 с.

39. Демографічний щорічник "Населення України" за 2016 рік – Київ, Державна служба статистики України, 2017. http: database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ ukr/publ_new1/2017/naselen_2016.pdf

40. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров'я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України . МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:82-106.

41. Жук СІ, Воробей-Вихівська ВМ. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження оваріального резерву. Здоров'я жінки. 2014;9: 131-3.

42. Задорожна ТД. Мофрологічні методи дослідження в акушерстві. Здоров'я жінки. 2016;102(2):12–8.

43. Запорожан ВН, ред. Альманах репродуктивного здоровья: научно-практический ежегодник. Київ, 2012. 200 с.

44. Катеренчук ІП. Клінічне тлумачення й діагностичне значення лабораторних показників у загальнолікарській практиці. 3-є вид., випр. й допов. Київ: Медкнига; 2020. 227 с.

45. Козуб ММ, Гирман ЛІ, Сокол МП. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології: навчальний посібник. Харків: ХМАПО; 2017. 52 с.

46. Мазорчук БФ, Оксюта ВМ. Стан гідратації тканин у жінок із безпліддям при гіпотиреозі. Вісник наукових досліджень. 2012;4:100-2.

47. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедій ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. 111 с.

48. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100–3.

49. Никонова ЛВ, Давыдчик ЭВ, Тишковский СВ, Гадомская ВИ. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016;1:82-7.

50. Паньків ВІ. Менеджмент пацієнта з тиреотоксикозом: реальна клінічна практика. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020;16(3):26-34.

51. Пасєчко НВ, Гнат СВ, Свистун ІІ, Наумова Л.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015; 1 (65) :98-101.

52. Подольський ВВ, Раковська НІ, Бутенко ВЛ, Подольський Вл.В. Аналіз програм допоміжних репродуктивних технологій, проведений за І пів-

річчя 2011 року в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» Україна. Здоров'я нації. 2011;4(20);9-102.

53. Романенко ТГ, Чайка ОІ. Клініко-статистичний аналіз патології щитоподібної залози у жінок з безпліддям. Здоров'я жінки. 2015;7:178-80.

54. Романенко ТГ, Чайка ОІ. Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози. Здоров'я жінки. 2017;6:40-4.

55. Сиволап ВД, Гура ЕЮ. Основи діагностики захворювань щитоподібної залози: навчальний посібник. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 91 с.

56. Склярова ВО. Ризик непліддя при автоімунному тиреоїдиті. Львівський медичний часопис. 2013;19(3):75-9.

57. Спивак ЖС. Состояние системы репродукции у мужчин с бесплодием, больных субклиническим гипотиреозом. Международный медицинский журнал. 2012;18(4):94-6.

58. Тронько М, Большова О, ред. Довідник з клінічної ендокринології. Київ: Медкнига; 2020. 368 с.

59. Чайка ВК, Чайка ВА, Носенко ЕН. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием: монография. Донецк. 2011. 244 с.

60. Юзько ОМ. Репродуктивне здоров'я жінки: медико-соціальні аспекти. Слово про здоров'я. 2016;6:54-7.

61. Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, Manvelyan E, Irwin JC, Huddleston HG, Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. Assist Reprod Genet. 2018;35:757–70.

62. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: A comprehensive review. Biology of Reproduction. 2020;102:8-17.

63. Akturk M, Oruc AS, Danisman N, Erkek S, Buyukkagnici U, Unlu E, Tazebay UH. Na+/I-symporter and type 3 iodothyronine deiodinase gene expression

in amniotic membrane and placenta and its relationship to maternal thyroid hormones. Biol Trace Elem Res. 2013;154(3):338-44.

64. Allen E, Fingeret A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Head and Neck, Thyroid.

65. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27(3):315-89.

66. Alvi AM, Siddiqi AI, Azmat U, Shafiq W, Khan SA. Primary Amenorrhea With Hypothyroidism: Finding the Cause. Cureus. 2021 Dec 8;13(12):e20285.

67. Anderson C, Engel SM, Weaver MA, Zevallos JP, Nichols HB. Birth rates after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid cancer. Int J Cancer . 2017;141:2291-5.

68. Andrisani A, Sabbadin C, Marin L, Ragazzi E, Dessole F, Armanini D, et al. The Influence of Thyroid Autoimmunity on Embryo Quality in Women Undergoing Assisted Reproductive Technology. Gynecol Endocrinol. 2018; 34(9):752-9.

69. Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal Thyroid Function at 11 to 13 Weeks of Gestation and Subsequent Fetal Death. Thyroid. 2010;20:989-93.

70. Atabiekov I, Hobeika E, Sheikh U, Andaloussi A EL, Al-Hendy F. The role of gene therapy in premature ovarian insufficiency management. Biomedicines. 2018:6(4):102.

71. Athar S, Beer SF, Martis Z, Alloub MI. The Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Pregnancy and Adverse Neonatal Outcomes at a Secondary Care Hospital in the Middle East. Cureus. 2022 ;14(5):e24814.

72. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y, Atis A, Caskurlu T, Ergenekon E. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. Sex Med. 2010;7:2583-90.

73. AyeshaVJ, Goswami D. Premature ovarian failure: an association with autoimmune diseases. Clin Diagn Res. 2016;10(10):QC10-2.

74. Aziz K, Shahbaz A, Umair M, Sharifzadeh M, Sachmechi I. Hyperprolactinemia with Galactorrhea Due to Subclinical Hypothyroidism: A Case Report and Review of Literature. Cureus. 2018;10(5):e2723.

75. Bachimanchi B, Vaikkakara S, Sachan A, Praveen Kumar G, Venkatanarasu A, Sai Krishna Chaitanya P, Sreedivya B, Poojari R. Effect of Adequate Thyroid Hormone Replacement on the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis in Premenopausal Women with Primary Hypothyroidism. Eur Thyroid. 2019;8(3):152-8.

76. Bahn-Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, et at. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid. 2011;1(6):593-646.

77. Bahri S, Tehrani FR, Amouzgar A, Rahmati M, Tohidi M, Vasheghani M, et al. Overtime Trend of Thyroid Hormones and Thyroid Autoimmunity and Ovarian Reserve: A Longitudinal Population Study With a 12-Year Follow Up. BMC Endocr Disord. 2019;19(1):47.

78. Baksi S, Pradhan A. Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease. Biol Sex Differ. 2021;12(1):25.

79. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Ippolito S, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism: present and future. Expert Rev Endocrinol Metab. 2022;17(2):153-66.

80. Basu J, Ludlow JW. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(4):489-506.

81. Basuino L, Silveira SF. Human follicular fluid and effects on reproduction. JBRA Assisted Reproduction. 2016:20(1):38-40.

82. Beck-Peccoz P, Rodari G, Giavoli C, Lania A. Central hypothyroidism – a neglected thyroid disorder. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(10):588-90.

83. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod Update. 2014;20(3):386-402.

84. Beydilli NG, Ozkaya E, Yayla AC, Bilgic BE, Devranoglu B, Gokcen IR. The impact of autoimmunity-related early ovarian aging on ICSI cycle outcome. Gynecol Endocrinol. 2018;34(11):940-4.

85. Bhagyashree M, Gadwal, Deepika, Kamini Rao. Effects of Anti-TPO Antibodies on the Outcome of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer Cycles. Evolution Med Dent Sci. 2021;10:3487-91.

86. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, Toubert ME, Donadille B, et al. Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. Hum Reprod. 2018;33:1408-16.

87. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:768363.

88. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. JAMA. 2015;314(23):2544-54.

89. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The Impact of Thyroid Autoimmunity on IVF/ICSI Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hum Reprod Update. 2016;22(6):775-90.

90. Caccavo D, Pellegrino NM, Nardelli C, Vergine S, Leone L, Marolla A, et al. Anti-Laminin-1 Antibodies in Serum and Follicular Fluid of Women With Hashimoto's Thyroiditis Undergoing In Vitro Fertilization. Immunopathol Pharmacol. 2016;29(2):280-7.

91. Cellini M, Santaguida MG, Stramazzo I, Capriello S, Brusca N, Antonelli A, et al. Recurrent Pregnancy Loss in Women With Hashimoto's Thyroiditis With Concurrent Non-Endocrine Autoimmune Disorders. Thyroid. 2020;30(3):457-62.

92. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: Strategies for successful pregnancy. Nat Med. 2012;18:1754-67.

93. Chang Y, Li J, Chen Y. et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(1):1286-90.

94. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, Azizi F, Pearce EN, Peeters RP. Hypothyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2022 May 19;8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7.

95. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL, Chen CH. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated With More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. Thyroid. 2017; 27(9):1194-200/

96. Chen L, Hu R. Thyroid Autoimmunity and Miscarriage: A Meta-Analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2011;74(4):513-9.

97. Chen X, Mo ML, Huang CY, Diao LH, Li GG, Li YY, et al. Association of Serum Autoantibodies With Pregnancy Outcome of Patients Undergoing First IVF/ ICSI Treatment: A Prospective Cohort Study. Reprod Immunol. 2017;122:14-20.

98. Chivukula KK, Toro-Tobón D, Motazedi B, Goyal R. Thyroid storm as an early presentation of hCG-producing metastatic choriocarcinoma: a case report and review of the literature. BMJ Case Rep. 2021;14(9):e242868.

99. Chihara I, Nitta S, Kimura T, Kandori S, Kawahara T, Waku N, Kojima T, Joraku A, Miyazaki J, Iwasaki H, Suzuki H, Kawai K, Nishiyama H. [Two Cases of Germ Cell Tumors with Hyperthyroidism Due to High Serum hCGLevels]. Hinyokika Kiyo. 2016;62(9):489-93.

100. Chon SJ, Umair Z, Yoon M-S. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2012;9:ID 672890.

101. Cirello V, Colombo C, Perrino M, De Leo S, Muzza M, Maffini MA, Fugazzola L. Fetal cell microchimerism in papillary thyroid cancer: A role in the outcome of the disease. Cancer. 2015;15;137(12):2989-93.

102. Colella M, Cuomo D, Giacco A, Mallardo M, De Felice M, Ambrosino C. Thyroid Hormones and Functional Ovarian Reserve: Systemic vs. Peripheral Dysfunctions. Clin Med. 2020;9(6):1679.

103. Coste AH, Lofgren DH, Shermetaro C. Branchial Cleft Cyst. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29763089

104. Costeira MJ, Oliveira P, Ares S, Roque S, de Escobar GM, Palha JA. Parameters of thyroid function throughout and after pregnancy in an iodine-deficient population. Thyroid. 2010;20(9):995-1001.

105. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(2):202-23.

106. Croy BA, Chen Z, Hofmann AP, Lord EM, Sedlacek AL, Gerber SA. Imaging of vascular development in early mouse decidua and its association with leukocytes and trophoblasts. Biol Reprod. 2012;87:125.

107. De Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE. Maternal Thyroid Hormones Early in Pregnancy and Fetal Brain Development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(2):225-48.

108. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016;388 (10047):906-18.

109. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune Thyroid Disease During Pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(7):575-86.

110. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women With Thyroid Peroxidase Antibodies Before Conception. Engl Med. 2019;380(14):1316–20.

111. Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, Middleton LJ, Sunner KK, Baker K, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility. Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):2667-77.

112. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-Antibodies: A Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017;53(1):78-80.

113. Dogra Y, Singh N, Vanamail P. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory

thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles. JBRA Assist Reprod. 2022;26(1):13-21.

114. Dom G, Dmitriev P, Lambot M-A, Van Vliet G, Glinoer D, Libert F, et al. Transcriptomic Signature of Human Embryonic Thyroid Reveals Transition From Differentiation to Functional Maturation. Front Cell Dev Biol. 2019;9:669.

115. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2020;113(3):587-600.

116. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. Thyroid. 2020;30(4):479-86.

117. Doubleday AR, Sippel RS. Hyperthyroidism. Gland Surg. 2020 Feb;9(1):124-35.

118. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. Fertility and Sterility. 2015;103(2):303-16.

119. Dunn D, Turner C. Hypothyroidism in Women. Nurs Womens Health. 2016;20(1):93-8.

120. Du YJ, Xin X, Cui N, Jiang L, Yang AM, Hao GM, Gao BL. Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019;234:207-12.

121. Edessy M, Hosni H, Shady Y, Waf Y, Bakr S, Kamel M. Autologous stem cells therapy, the first baby of idiopathic premature ovarian failure. Acta Medica International. 2016;3(1):19.

122. Eftekhar M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial," Taiw Obstet Gynecol. 2018:57(6):810-13.

123. Ellervik C, Mora S, Kuś A, Åsvold B, Marouli E, Deloukas Pet al. Effects of Thyroid Function on Hemostasis, Coagulation, and Fibrinolysis: A Mendelian Randomization Study. Thyroid. 2021;31(9):1305-15.

124. Engelmann B, Bischof J, Dirk AL, Friedrich N, Hammer E, Thiele T, Führer D, Homuth G, Brabant G, Völker U. Effect of Experimental Thyrotoxicosis onto Blood Coagulation: A Proteomics Study. Eur Thyroid. 2015;4(Suppl 1):119-24.

125. Evranos B, Faki S, Polat SB, Bestepe N, Ersoy R, Cakir B. Effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: a prospective pilot study. Thyroid. 2018; 28:1702-7.

126. Farrokhi E, Hosseini M, Beheshti F, Vafaee F, Hadjzadeh MA, Dastgheib SS. Brain Tissues Oxidative Damage as A Possible Mechanism of Deleterious Effects of Propylthiouracil-Induced Hypothyroidism on Learning and Memory in Neonatal and Juvenile Growth in Rats. Basic Clin Neurosci. 2014;5(4):285-94.

127. Feldt-Rasmussen U, Klose M, Benvenga S. Interactions between hypothalamic pituitary thyroid axis and other pituitary dysfunctions. Endocrine. 2018;62(3):519-27.

128. Feldt-Rasmussen U, Effraimidis G, Klose M. The hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT)-axis and its role in physiology and pathophysiology of other hypothalamus-pituitary functions. Mol Cell Endocrin. 2021;5(525):111173.

129. Figueroa FE, Carrión F, Villanueva S, Khoury M. Mesenchymal Stem Cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. Biological Research. 2012:45(3):269-77.

130. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea an update. Clin Endocrin Metab. 2015;100(3):812-24.

131. Fröhlich E,Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. Frontiers in Immunology. 2017;8:521.

132. Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert Rev Clin Immunol. 2011;7(5):697-706.

133. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. Sex Med Rev. 2019;7(1):57-70.

134. Galipeau J, Krampera M, Barrett J, Dazzi F, Deans RJ, DeBruijn J, Dominici M, et al. International Society for Cellular Therapy perspective on immune

functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials. Cytother. 2016;18(2):151-9.

135. Georgadaki K, Khoury N, Spandidos DA, Zoumpourlis V. The molecular basis of fertilization (Review). Mol Med. 2016;38:979-86.

136. Ghaebi M, Nouri M, Ghasemzadeh A, Farzadi L, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M, et al. Immune Regulatory Network in Successful Pregnancy and Reproductive Failures. Bio Med Pharmacother. 2017;88:61-73.

137. Gheorghiu ML, Bors RG, Gheorghisan-Galateanu AA, Pop AL, Cretoiu D, Varlas VN. Hyperthyroidism in Pregnancy: The Delicate Balance between Too Much or Too Little Antithyroid Drug. Clin Med. 2021;10(16):3742.

138. Glinoer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. Endocr Rev. 2010;31(5):702-55.

139. Guo N, Xue M, Liang Z. Advances in the differential diagnosis of transient hyperthyroidism in pregnancy and Graves' disease. Arch Gynecol Obstet. 2022. . doi: 10.1007/s00404-022-06774-z. Epub ahead of print. PMID: 36112207.

140. Hamad A, Alhalabi N, Nmr N, Abbas F, Al-Hammami H, Ibrahim N, et al. Impact of Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women on the Outcomes of In Vitro Fertilization. Ann Med Surg (Lond). 2021;67:102473.

141. Hamada N, Momotani N, Ishikawa N, Yoshimura Noh J, Okamoto Y, Konishi T, Ito K, Ito K. Persistent high TRAb values during pregnancy predict increased risk of neonatal hyperthyroidism following radioiodine therapy for refractory hyperthyroidism. Endocr. 2011;58(1):55-8.

142. Harrell C, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. Cells. 2018;8(5):467.

143. Hematti P. Characterization of mesenchymal stromal cells: potency assay development. Transfusion. 2016;56(4):32S-5S.

144. Han Z, Yang L, Du M, Li Y. A novel pharmacophore model on PAEs' estrogen and thyroid hormone activities using the TOPSIS and its application in molecule modification. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(31):38805-18.

145. Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011761.

146. Hasham A, Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. Immun Res. 2012;54(1-3):204-13.

147. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26:1-133.

148. He H, Jing S, Gong F, et al. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: a meta-analysis. Taiw Obs Gynaeol. 2016;55:159e65.

149. He Y, Lu Y, Zhu Q, Wang Y, Lindheim SR, Qi J, Li X, et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. Am Obstet Gynecol. 2019;221(2):138.e1-138.e12.

150. Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. Hum Reprod Update. 2020 Feb 28;26(2):264-30.

151. Hiraoka T, Wada-Hiraike O, Hirota Y, Hirata T, Koga K, Osuga Y, Fujii T. The impact of elevated thyroid stimulating hormone on female subfertility. Reprod Med Biol. 2015;15(2):121-6.

152. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM. Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. Reprod Bio Med Online. 2017:35(4):343-50.

153. Hsieh YT, Ho JYP. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency – a nationwide health insurance research database study. Human Reproduction. 2021;36(6):1621-9.

154. Huang C, Liang P, Diao L, Liu C, Chen X, Li G, et al. Thyroid autoimmunity is associated with decreased cytotoxicity T cells in women with repeated implantation failure. Envir Res Public Health. 2015;12:10352-61.

155. Hui L, Shuangshuang G, Jianning Y, Zhendan S. Systemic analysis of gene expression profiles in porcine granulosa cells during aging. Oncotarget. 2017;8(57):96588-603.

156. Imaizumi M, Pritsker A, Kita M, Ahmad L, Unger P, Davies T. Pregnancy and Murine Thyroiditis: Thyroglobulin Immunization Leads to Fetal Loss in Specific Allogeneic Pregnancies. Endocrinol. 2020;142(2):823-9.

157. Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. Endocr. 2020;67(8):859-68.

158. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gartner R. High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. Eur Endocrinol. 2014;150(3):363-9.

159. Jiang M, Wang C, Fei X, Lin Z. Pregnancy confirmed after controlled ovarian stimulation for infertility: A case report. Medicine (Baltimore). 2021;100(37):e2714.

160. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):3704-20.

161. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid. 2018;7(4):167-81.

162. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG. Immunodiagnostic Evaluation in Women With Reproductive Failure. Am Reprod Immunol. 2019;42(6):335-46.

163. Kalinichenko SY, Tyuzikov IA. Oxidative stress and male infertility are interrelated pandemics of the 21st century. Modern pharmacotherapeutic possibilities of pathogenetic correction of spermatogenesis disorders with L-carnitine/acetyl-L-carnitine preparations. Urol. Nephrol. Spec. Issue Men’s Health. 2017;22:6–1

164. Karakis LS, Kiyak H, Okmen B, Ozdemir C, Turkgeldi E. Impact of Preconceptional Serum Thyroid Stimulating Hormone Values Ranging Between 2.5 and 4.5 mIU/L on Live Birth Rates Following Ovulation Induction and Intrauterine Insemination Treatment for Unexplained Infertility. BMC Womens Health. 2021;21(1):162.

165. Karacan M, Alwaeely F, Cebi Z, Berberoglugil M, Batukan M, Ulug M, Arvas A, et al. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. Reprod Biomed Online. 2013;27(4):376-80.

166. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating Auto-Antibodies Against the Zona Pellucida and Thyroid Microsomal Antigen in Women With Premature Ovarian Failure. Reprod Immunol. 2005; 66(1):53-67.

167. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojacono A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101369.

168. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, et al. The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome. Gynecol Endocrinol. 2008;24(11):649-655.

169. Kim H, J. Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi D, J. Kim JH. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: a pilot study. Frontiers in Endocrinology. 2019:10:61.

170. Kim JJ, Yoon JW, Kim MJ, Kim SM, Hwang KR, Choi YM. Thyroid Autoimmunity Markers in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Controls. Hum Fertil (Camb). 2020; 25(1):128-34.

171. Kim MK, Song H, Lyu SW, Lee WS. Platelet-rich plasma treatment in patients with refractory thin endometrium and recurrent implantation failure: A comprehensive review. Clin Exp Reprod Med. 2022;49(3):168-74.

172. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, Kuś A, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. Eur Epidemiol. 2021;36(3):335-44.

173. Krieger CC, Perry JD, Morgan SJ, Kahaly GJ et al.. TSH/IGF-1 Receptor Cross-Talk Rapidly Activates Extracellular Signal-Regulated Kinases in Multiple Cell Types. *Endocrinology.* 2017;158:3676–3683.

174. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. Tzu Chi Med. 2020; 10;32(4):312-17.

175. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. Endocr Rev. 2010;31(5):702-55.

176. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. Dan Med. 2016;63(2):B5177.

177. Korevaar TIM, Minguez-Alarcon L, Messerlian C, de Poortere RA, Williams PL, Broeren MA, et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity With Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. Thyroid. 2018;28(10):1349-58.

178. Khosla S, Farr JN, Tchkonia T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. Nature Reviews Endocrinology. 2020:16(5):263-75.

179. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. Tzu Chi Med. 2020;32(4):312-17.

180. Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Guler S. Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism. Arch Med Sci. 2018 Apr;14(3):521-6.

181. Kurlak LO, Mistry HD, Kaptein E, Visser TJ, Broughton Pipkin F. Thyroid hormones and their placental deiodination in normal and pre-eclamptic pregnancy. Placenta. 2013;34(5):395-400.

182. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased Prevalence of Antithyroid Antibodies Identified in Women With Recurrent Pregnancy Loss But Not in Women Undergoing Assisted Reproduction. Fertil Steril. 2019;71(5):84-8.

183. Kvícala J, Zamrazil V, Soutorová M, Tomíska F. Correlations between parameters of body selenium status and peripheral thyroid parameters in the low selenium region. Analyst. 1995;120(3):959-65.

184. La Franchi SH. Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:666207.

185. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, WS O, Yeung WS, et al. Increased Fetal Abortion Rate in Autoimmune Thyroid Disease is Related to Circulating TPO Autoantibodies in an Autoimmune Thyroiditis Animal Model. Fertil Steril. 2009;91(5 Suppl):2104-9.

186. Leiva P, Schwarze JE, Vasquez P.There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis. JBRA Assisted Reproduction. 2017;21(4):361-5.

187. Lin C, Xiang Y, Li J. The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women. Minerva Med. 2016;107(3):173-81.

188. Lin X, Dai Y, Tong X, et al. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. Redox Biology. 2020;30:ID 101431.

189. Litwicka K, Arrivi C, Varricchio MT, Mencacci C, Greco E. In Women With Thyroid Autoimmunity, Does Low-Dose Prednisolone Administration, Compared With No Adjuvant Therapy, Improve In Vitro Fertilization Clinical Results? Obstet Gynaecol Res. 2015;41(5):722-8.

190. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, Fan C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid. 2014;24(11):1642-9.

191. Lu H, Huang Y, Xin H, Hao C, Cui Y. The Expression of Cytokines IFN-Gamma, IL-4, IL-17A, and TGF-Beta1 in Peripheral Blood and Follicular Fluid of Patients Testing Positive for Anti-Thyroid Autoantibodies and its Influence on In

Vitro Fertilization and Embryo Transfer Pregnancy Outcomes. Gynecol Endocrinol. 2018;34(11):933-9.

192. Lukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, Liss J, Pastuszek E, Jaszczolt M, et al. The Impact of the Presence of Antithyroid Antibodies on Pregnancy Outcome Following Intracytoplasmatic Sperm Injection-ICSI and Embryo Transfer in Women With Normal Thyreotropine Levels. Endocrinol Invest. 2015;38(12):1335-43.

193. Lukaszuk K, Poppe K, Autin C, Veltri F, Sitoris G, Kleynen P, Praet JP, et al. Thyroid Disorders and In Vitro Outcomes of Assisted Reproductive Technology: An Unfortunate Combination? Thyroid. 2020;30(8):1177.

194. Lutsyk A, Sogomonian E. Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism. Folia Histochem Cytobiol. 2012;50(3):331-5.

195. Ma S, Chen X, Wang L, et al. Repairing effects of ICAM-1-expressing mesenchymal stem cells in mice with autoimmune thyroiditis. Exper Therap Med. 2017;13(4):1295-1302.

196. Magri F, Capelli V, Gaiti M, Brambilla E, Montesion L, Rotondi M, et al. Impaired Outcome of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Women With Thyroid Autoimmune Disease. Thyroid. 2013;23(10):1312-8.

197. Magri F, Schena L, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, Brambilla E, et al. Anti-Mullerian Hormone as a Predictor of Ovarian Reserve in ART Protocols: The Hidden Role of Thyroid Autoimmunity. Reprod Biol Endocrinol. 2015;3(1):106.

198. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, Di Dato C, Greco E, Ciolli P, et al. Selenium Supplementation in the Management of Thyroid Autoimmunity During Pregnancy: Results of the "SERENA Study", a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Endocrine.2019; 66(3):542-50.

199. Manshadi MD, Navid S, Hoshino Y, Daneshi E, Noory P, Abbasi M. The effects of human menstrual blood stem cells derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure," Microscopy Research and Technique. 2019;82(6):635-42.

200. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, De Ycaza AE, Rodriguez-Gutierrez R, Coddington CC, Stan MN, Brito JP, Montori VM. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. BMJ. 2017;356:i6865.

201. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2016;26(4):580-90.

202. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? Endocr Soc. 2018 May 3;2(6):533-46.

203. Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, Matos LC. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. Rev Assoc Med Bras. 2019;65(12):1434-7.

204. Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, Rienzi L, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. Endocrinol Invest. 2022 Aug 9. doi: 10.1007/s40618-022-01883-7.

205. Medenica S, Abazovic D, Ljubić A, Vukovic J, Begovic A, Cucinella G, Zaami S, Gullo G. The Role of Cell and Gene Therapies in the Treatment of Infertility in Patients with Thyroid Autoimmunity. Int J Endocrinol. 2022 Aug 30;2022:4842316.

206. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, Medjo B, Bojovic Jovic D, Abazovic D, et al. Follicular Fluid Thyroid Autoantibodies, Thyrotropin, Free Thyroxine Levels and Assisted Reproductive Technology Outcome. PloS One. 2018;13(10):e0206652.

207. Meena M, Chopra S, Jain V, Aggarwal N. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. Clin Diagn Res. 2016;10(9):QC04-7.

208. Mehran L, Tohidi M, Sarvghadi F, Delshad H, Amouzegar A, Soldin OP, Azizi F. Management of thyroid peroxidase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the american thyroid association and the endocrine society guidelines. Thyroid Res. 2013;2013:542692.

209. Melo P, Navarro C, Jones C, Coward K, Coleman L. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: a non-randomized interventional study. Assist Reprod Genet. 2020;37(4):855-63.

210. Meng L, Rijntjes E, Swarts HJ, Keijer J, Teerds KJ. Prolonged hypothyroidism severely reduces ovarian follicular reserve in adult rats. Ovarian Res. 2017;10(1):19.

211. Miko E, Meggyes M, Doba K, Farkas N, Bogar B, Barakonyi A, et al. Characteristics of Peripheral Blood NK and NKT-Like Cells in Euthyroid and Subclinical Hypothyroid Women With Thyroid Autoimmunity Experiencing Reproductive Failure. Reprod Immunol. 2017;124:62-70.

212. Miller DJ, Duka T, Stimpson CD, Schapiro SJ, Baze WB, McArthur MJ, Fobbs AJ, Sousa AM, Sestan N, Wildman DE, Lipovich L, Kuzawa CW, Hof PR, Sherwood CC. Prolonged myelination in human neocortical evolution. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(41):16480-5.

213. Mintziori G, Goulis DG, Toulis KA, Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC. Thyroid Function During Ovarian Stimulation: A Systematic Review. Fertil Steril. 2011:96(3):780-5.

214. Mizuma T, Watanabe M, Inoue N, Arakawa Y, Tomari S, Hidaka Y, Iwatani Y. Association of the polymorphisms in the gene encoding thyroglobulin with the development and prognosis of autoimmune thyroid disease. Autoimmun. 2017;50(6):386-92.

215. Monteleone P, Faviana P, Artini PG. Thyroid Peroxidase Identified in Human Granulosa Cells: Another Piece to the Thyroid-Ovary Puzzle? Gynecol Endocrinol. 2017;33(7):574-6.

216. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis. Am J Reprod Immunol. 2011;66(2):108-14.

217. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat Rev Immunol. 2017;17:469-82.

218. Morales-Martínez FA, Sordia-Hernández LH, Ruiz MM, Garcia-Luna S, Valdés-Martínez OH, Vidal-Gutierez O. Association between thyroid autoimmunity and ovarian reserve in women with hypothyroidism. Thyroid Res. 2021;14(1):6.

219. Mouanness M, Ali-Bynom S, Jackman J, Seckin S, Merhi Z. Use of Intra-uterine Injection of Platelet-rich Plasma (PRP) for Endometrial Receptivity and Thickness: a Literature Review of the Mechanisms of Action. Reprod Sci. 2021;28(6):1659-70.

220. Muderris II, Boztosun A, Oner G, Bayram F. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism. Ann Saudi Med. 2011;31(2):145-51.

221. Munir H, McGettrick HM. Mesenchymal stem cell therapy for autoimmune disease: risks and rewards. Stem Cells and Development. 2015;24(18):2091-100.

222. Myneni R, Chawla HV, Grewal AS, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker AP, Iqbal A. Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. Cureus. 2021;13(8):e16872.

223. Negro R. Outcomes in Pregnant Patients with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: A Critical Appraisal of Recent Randomized Controlled Trials. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2021;21(8):1387-91.

224. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid Women With Autoimmune Disease Undergoing Assisted Reproduction Technologies: The Role of Autoimmunity and Thyroid Function. Endocrinol Invest. 2017;30(1):3-8.

225. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine Treatment in Thyroid Peroxidase Antibody-Positive Women Undergoing Assisted Reproduction Technologies: A Prospective Study. Hum Reprod. 2015;20(6):1529-33.

226. Nezi M, Christopoulos P, Paltoglou G, Gryparis A, Bakoulas V, Deligeoroglou E, Creatsas G, Mastorakos G. Focus on BMI and subclinical hypothyroidism in adolescent girls first examined for amenorrhea or oligomenorrhea. The emerging role of polycystic ovary syndrome. Pediatr Endocrinol Metab. 2016;29(6):693-702.

227. Nguyen CT, Mestman JH. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. Curr Opin Endocrl Diabet Obes. 2019 ;26(5):232-40.

228. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic Events of Embryo Implantation and Decidualization in Human and Non-Human Primates. Molec Scienc. 2020;21(6):1973.

229. Okosieme OE, Khan I, Taylor PN. Clinical Endocrinology. Blackwell Publishing Ltd.; Hoboken, NJ, USA: Preconception management of thyroid dysfunction. 2018;89:269-79.

230. Okosieme OE, Lazarus JH. Important considerations in the management of Graves' disease in pregnant women. Expert Rev Clin Immunol. 2015;11(8):947-57.

231. Oppo A, Franceschi E, Atzeni F, Taberlet A, Mariotti S. Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. Endocrinol Invest. 2011;34(6):449-53.

232. Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. Endocrinol Metab. 2017;15(2):e42649.

233. Orouji Jokar T, Fourman LT, Lee H, Mentzinger K, Fazeli PK. Higher TSH levels within the normal range are associated with unexplained infertility. Clin Endocrinol Metab. 2018; 103:632-9.

234. Ozalp-Akin E, Aycan Z. Evaluation of the Ovarian Reserve in Adolescents With Hashimoto's Thyroiditis Using Serum Anti-Mullerian Hormone Levels. Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018;10(4):331-5.

235. Ozturk Unsal I, Hepsen S, Akhanli P, Calapkulu M, Sencar ME, Yalcindag A, et al. Evaluation of Serum Anti-Mullerian Hormone Levels in Women With Hashimoto Thyroiditis in the Reproductive Age. Turk Med Sci. 2021;51(2):716-21.

236. Panahandeh F, Feizi F, Pourghasem M, Khafri S, Abedian Z, Pourghasem K, Esmaeili Z. Hypothyroidism and Fertility: An animal model follows up in the Second-Generation. Cell. 2022;24(3):148-54.

237. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. Nucl Med. 1994;35:1418-22.

238. Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Thyroid hormones and fetal neurological development. Endocrinol. 2011;209(1):1-8.

239. Patisaul HB. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and the neuroendocrine system: Beyond estrogen, androgen, and thyroid. Adv Pharmacol. 2021;92:101-50.

240. Pearce EN. Thyroid Disorders During Pregnancy and Postpartum. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29(5):700-6.

241. Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. Am Clin Nutr. 2016;104(3):918S-23S.

242. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochr Database Syst Rev. 2015;10:CD009997

243. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. Hum Reprod. 2007;22(10):2693-7.

244. Piccirilli D, Baldini E, Massimiani M, Camaioni A, Salustri A, Bernardini R, et al. Thyroid hormone regulates protease expression and activation of notch signaling in implantation and embryo development. Endocrinol. 2018;236:1-12.

245. Pirgon O, Sivrice C, Demirtas H, Dundar B. Assessment of Ovarian Reserve in Euthyroid Adolescents With Hashimoto Thyroiditis. Gynecol Endocrinol. 2016;32(4):306-10.

246. Polak M. Human fetal thyroid function. Endocr Dev. 2014;26:17-25.

247. Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid Autoimmunity, Hypothyroidism and Ovarian Reserve: A Cross-Sectional Study of 5000 Women Based on Age-Specific AMH Values. Hum Reprod. 2015;30(7):1690-6.

248. Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! Eur Endocrinol. 2021 Apr;184(4):R123-35.

249. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid Autoimmunity and Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Endocrinol Metab. 2018;103(5):1755-66.

250. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders Prior to and During Assisted Reproduction. Eur Thyroid. 2021;9(6):281.

251. Poppe K, Glinoer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women. Thyroid.2002; 12(11):997–1001

252. Poppe K, Glinoer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted Reproduction and Thyroid Autoimmunity: An Unfortunate Combination? Clin Endocrinol Metab. 2003;88(9):4149-52.

253. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid Disease and Female Reproduction. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;66(3):309-21.

254. Prunty JJ, Heise CD, Chaffin DG. Graves' Disease Pharmacotherapy in Women of Reproductive Age. Pharmacother. 2016;36(1):64-83.

255. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z.-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Human Reproduction Update. 2015;21(6):787-808.

256. Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Ghahiri A, Soltanghoraee H, Vafaei S, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. Clin Exp Med. 2021;21(1): 79-88

257. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' Thyroiditis: Epidemiology, Pathogenesis, Clinic and Therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367

258. Raj D, Pooja F, Chhabria P, Kalpana F, Lohana S, Lal K, Shahid W, et al. Frequency of Subclinical Hypothyroidism in Women With Polycystic Ovary Syndrome. Cureus. 2021;13(9):e17722.

259. Ralchenko I V, Chepis MV, Ralchenko ES. Thyroid pathology and platelet functional activity. CMBEBIH. 2017;62:344-9.

260. Ramírez-Hernández DA, Valdez VE, Gavilán RG, Culebro LR, Moreno JA, Ortega CA, Casalá DR. Role of the superior ovarian nerve in the regulation of follicular development and steroidogenesis in the morning of diestrus. Assist Reprod Genet. 2020;37(6):1477-88.

261. Ramos-Ibeas P, Gimeno I, Cañón-Beltrán K, Gutiérrez-Adán A, Rizos D, Gómez E. Senescence and Apoptosis During in vitro Embryo Development in a Bovine Model. Front Cell Dev Biol. 2020;18(8):619902.

262. Rao M, Wang H, Zhao S, Liu J, Wen Y, Wu Z, Yang Z, et al. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Lower Ovarian Reserve in Women Aged 35 Years or Older. Thyroid. 2020;30(1):95-105.

263. Rao M, Zhao S, Tang L. Effect of Levothyroxine Supplementation on Pregnancy Outcomes in Women With Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmuneity Undergoing In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):92.

264. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, Wen Y, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with

subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(3):344-61.

265. Revelli A, Casano S, Piane LD, Grassi G, Gennarelli G, Guidetti D, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levo thyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. Reprod Biol Endocrinol. 2009;7:137.

266. Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, et al. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. FASEB. 2012;26:4876-85.

267. Rosario R, Adams IR, Anderson RA. Is there a role for DAZL in human female fertility? Mol Hum Reprod. 2016;22(6):377-83.

268. Rosario R, Smith RW, Adams IR, Anderson RA. RNA immuno-precipitation identifies novel targets of DAZL in human foetal ovary. Mol Hum Reprod. 2017;23(3):177-86.

269. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory Evaluation of Women Experiencing Reproductive Failure. Am Reprod Immunol. 1996;35(4):415-20.

270. Rump A, Eder S, Hermann C, Lamkowski A, Kinoshita M, Yamamoto T, Take J, et al. Modeling principles of protective thyroid blocking. Int Radiat Biol. 2022;98(5):831-42.

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

272. Salto S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. Am Reprod Immunol. 2010;63(6):601-10.

273. Sakar MN, Unal A, Atay AE, Zebitay AG, Verit FF, Demir S, et al. Is There an Effect of Thyroid Autoimmunity on the Outcomes of Assisted Reproduction? Obstet Gynaecol. 2016;36(2):213-7.

274. Sawka AM, Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbé M, Ceccarelli C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. Nucl Med. 2008;49:845-52/

275. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. Clin Endocrinol. 2008;69:479-90/

276. Sen A, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(1):37-50.

277. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4a. Molec Endocrinol. 2009;43:19-27/

278. Serrano-Nascimento C, Salgueiro RB, Vitzel KF, Pantaleão T, Corrêa da Costa VM, Nunes MT. Iodine excess exposure during pregnancy and lactation impairs maternal thyroid function in rats. Endocr Connect. 2017;6(7):510-21/

279. Seshadri S, Sunkara SK. Natural Killer Cells in Female Infertility and Recurrent Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(3):429-38/

280. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al. Preconceptional Antithyroid Peroxidase Antibodies, But Not Thyroid-Stimulating Hormone, are Associated With Decreased Live Birth Rates in Infertile Women. Fertil Steril. 2017;108(5):843-50/

281. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Grigoriadis S, et al. Reactivating ovarian function through autologous platelet-rich plasma intraovarian infusion: pilot data on premature ovarian insufficiency, perimenopausal, menopausal, and poor responder women. Clin Med. 2020;9(6):1809.

282. Sharma LK, Sharma N, Gadpayle AK, Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. Eur Intern Med. 2016;35:106-10

283. Sheikhansari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. Biomed Pharmac. 2018;102:254-62.

284. Shinohara DR, Santos TDS, de Carvalho HC, Lopes LCB, Günther LSA, Aristides SMA, Teixeira JJV, Demarchi IG. Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. Obstet Gynecol Surv. 2018;73(4):219-30.

285. Shrestha S, Neupane S, Gautam N, Dubey RK, Jha AC, Doshi NR, Jayan A. Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in Patient with Secondary Amenorrhea. Mal Med Sci. 2016;23(5):51-6.

286. Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. Bios Rep. 2019;39(6):BSR20190805

287. Sills ES, Sills ES, Petersen JL, Rickers NS, Wood SH, Li X. Regenerative effect of intraovarian injection of activated autologous platelet rich plasma: serum anti-mullerian hormone levels measured among poor-prognosis in vitro fertilization patients. Regen Med. 2020;3(1):1-5.

288. Smith SD, Dunk CE, Aplin JD, Harris LK, Jones RL. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. Am Pathol. 2009;174:1959-71.

289. So M, MacIsaac RJ, Grossmann M. Hypothyroidism. Aust Fam Physic. 2012;41(8):556-62.

290. Solomon AL, Farwell AP, Pearce EN, Lee SY. Letter to the Editor: A Patient-Centered Survey-Based Assessment of Prenatal Management of Hypothyroidism for Women of Reproductive Age. Thyroid. 2022;32(7):871-4.

291. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(2):102-16.

292. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2011;21(10):1081-125.

293. State of the World's Cities 2012/2013. Available at: http:irror.unha-bitat.org/pmss/listItemDetails.aspx?publicationID=3387(accessed 20.09.2018).

294. Stenzel D, Huttner WB. Role of maternal thyroid hormones in the developing neocortex and during human evolution. Front Neuroanat. 2013;16(7):19.

295. Su RW, Fazleabas AT. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates. Adv. Anat Embryol. Cell Biol. 2015;216:189-213,

296. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, Dai S, Sun Y. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. Front Endocrinol. 202;11:615957.

297. Tan S, Dieterle S, Pechlavanis S, Janssen OE, Fuhrer D. Thyroid Autoantibodies Per Se Do Not Impair Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome in Euthyroid Healthy Women. Eur Endocrinol. 2014;170(4):495-500.

298. Tandulwadkar S, Gupta S, Lodha P, KarthickV. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year. Human Reprod Scienc. 2018:11(2):125.

299. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarahaj K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:626.

300. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1(3):228-37.

301. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association Between Thyroid Autoantibodies and Miscarriage and Preterm Birth: Meta-Analysis of Evidence. BMJ. 2011;342:d2616.

302. Tinjiæ S, Abazoviæ D, Ljubiæ D, et al. Ovarian rejuvenation. Ultras Obstet Gynecol. 2019;13(2):64-8.

303. Tinjić S, Abazovic D, Ljubic D, et al. Influence of autologous in vitro activation of ovaries by stem cells and growth factors on endocrine and reproductive function of patients with ovarian insufficiency-A clinical trial study. International. Fertil Steril. 2021;15(3):178-88.

304. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of Spontaneous Miscarriage in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity Undergoing IVF: A Meta-Analysis. Eur Endocrinol. 2010;162(4):643-52.

305. Trofimiuk-Mudlner M, Hubalewska-Dydejczyk A. Iodine Deficiency and Iodine Prophylaxis in Pregnancy. Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2017;10(2):85-95.

306. Turhan Iyidir O, Konca Degertekin C, Sonmez C, Atak Yucel A, Erdem M, Akturk M, et al. The Effect of Thyroid Autoimmunity on T-Cell Responses in Early Pregnancy. Reprod Immunol. 2015;110:61-6.

307. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss in Thyroid Autoimmunity. Autoimmun. 2012;38(2-3):J275-J81.

308. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune Diseases in Patients With Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. Mol Sci. 2021;22(5):2594-605.

309. Unuane D, Velkeniers B. Impact of Thyroid Disease on Fertility and Assisted Conception. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020;34(4):101378.

310. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment? 2013; 23(8):1022-8.

311. Unuane D, Velkeniers B, Deridder S, Bravenboer B, Tournaye H, De Brucker M. Impact of Thyroid Autoimmunity on Cumulative Delivery Rates in In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Patients. Fertil Steril. 2016;106(1):144-50.

312. Unuane D, Velkeniers B, Bravenboer B, Drakopoulos P, Tournaye H, Parra J, et al. Impact of Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women on Live Birth Rate After IUI. Hum Reprod. 2017; 32(4):915-22.

313. Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-Based National Prevalence of Thyroid Dysfunction in Spain and Associated Factors: Di@bet.es Study. Thyroid. 2017;27(2):156-66.

314. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, Ven der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (Sub)Clinical Thyroid Dysfunction and Thyroid Autoimmunity Before Conception and in Early Pregnancy: A Systematic Review. Hum Reprod Update. 2016;22(4):532-3.

315. van Hoogenhuijze NE, Torrance HL, Mol F, Laven JSE, Scheenjes E, et al. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRaTCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). BMC Wom Health. 2017;17(1):47

316. Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Salajan A, Rozenberg S, Pepersack T, Poppe K. Pregnancy outcomes are not altered by variation in thyroid function within the normal range in women free of thyroid disease. Eur Endocrinol. 2018;178:189-97.

317. Venables A, Wong W, Way M, Homer HA. Thyroid Autoimmunity and IVF/ICSI Outcomes in Euthyroid Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2020;18(1):120.

318. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2-10.

319. Verhagen NJE, Gowachirapant S, Winichagoon P, Andersson M, Melse-Boonstra A, Zimmermann MB. Iodine Supplementation in Mildly Iodine-Deficient Pregnant Women Does Not Improve Maternal Thyroid Function or Child Development: A Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. Front Endocrinol. 2020;11:572984

320. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. Appl Basic Med Res. 2012;2(1):17-9.

321. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological Aspects of Thyroid Hormone Disorders/Thyroid Peroxidase Autoantibodies and Reproduction. Hum Reprod Update. 2015; 21(3):378-87.

322. Wang LQ, Wang TY, Sun QL, Qie YQ. Correlation between thyroglobulin gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease. Mol Med Rep. 2015;12(3): 4469-75.

323. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(22):2190-8.

324. Wang JW, Liao XX, Li T. Thyroid Autoimmunity in Adverse Fertility and Pregnancy Outcomes: Timing of Assisted Reproductive Technology in AITD Women. Transl Int Med. 2021;5;9(2):76-83.

325. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. What Affects Functional Ovarian Reserve, Thyroid Function or Thyroid Autoimmunity? Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):26.

326. Weghofer A, Himaya E, Kushnir VA, Barad DH, Gleicher N. The impact of thyroid function and thyroid autoimmunity on embryo quality in women with low functional ovarian reserve: a case-control study. Reprod Biol Endocrinol. 2015;15(3):43.

327. Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity. Paediatr Thyroid. 2014;26:139-57.

328. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. Gene. 2013;525(2):162-9.

329. Wu J, Zhao YJ, Wang M, Tang MQ, Liu YF. Correlation Analysis Between Ovarian Reserve and Thyroid Hormone Levels in Infertile Women of Reproductive Age. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:745199.

330. Wu Z, Cai Y, Xia Q, Liu T, Yang H, Wang F, Wang N, et al. Hashimoto's thyroiditis impairs embryo implantation by compromising endometrial morphology and receptivity markers in euthyroid mice. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17(1):94.

331. Wu JX, Young S, Ro K, Li N, Leung AM, Chiu HK, Harari A, Yeh MW. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2015;25:133-8.

332. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, Silman Z, Serebro M, Sharon O, Shefer G, Limor R, Stern N, Tordjman KM. A single radioactive iodine treatment has a deleterious effect on ovarian reserve in women with thyroid cancer: results of a prospective pilot study. Thyroid. 2018; 28:522-7.

333. Yoon SY. Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function. Clin Exp Reprod Med. 2019;46(1):1-7.

334. Yoshihara A, Noh JY, Mukasa K, Suzuki M, Ohye H, Matsumoto M, Kunii Y, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: Is the serum hCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT? Endocr. 2015;62(6):557-60.

335. Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. JBRA Assist Reprod. 2017;21(1):54-6.

336. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Fertil Steril. 2017;108(3):393-406.

337. Zhao YX, Chen SR, Su PP, Huang FH, Shi YC, Shi QY, Lin S. Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases. Stem Cells Int. 2019:9071720.

338. Zhang LH, Li JY, Tian Q, Liu S, Zhang H, Liu S, Liang JG, Lu XP, Jiang NY. Follow-up and evaluation of the pregnancy outcome in women of reproductive age with Graves' disease after 131Iodine treatment. Radiat Res. 2016;57(6):702-8.

339. Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. Mol Asp Med. 2013;34:939-80.

340. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, Melmed S. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. Clin Endocrinol Metab. 1999;84(2):761.

341. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Meta-Analysis of ART Outcomes in Women With Different Preconception TSH Levels. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 16(1):111.

342. Zhou G, Zhou M, Duan X, Li W. Glucocorticoid Supplementation Improves Reproductive Outcomes in Infertile Women With Antithyroid Autoimmunity Undergoing ART: A Meta-Analysis. Med (Baltimore). 2021;100(16):e25554.

343. Zhu Q, Xu QH, Xie T, Wang LL, Liu H, Muyayalo KP, et al. Recent Insights Into the Impact of Immune Dysfunction on Reproduction in Autoimmune Thyroiditis. Clin Immunol. 2021; 224:108663.

344. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, Huang YH, Ling TY. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. Biomed Sci. 2021;28(1):28.

345. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA,et al. Endometriosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:9.

346. Zuñiga LFF, Muñoz YS, Pustovrh MC. Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit. Mol Reprod Dev. 2022;89(11):526-39.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ 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 оваріального 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»; 2015 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.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода і новонародженого»; 2013 трав. 16-17, Вінниця, тема «Індукована вагітність у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної дисфункції» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 берез. 20, Львів; тема «Індукована вагітність у жінок з безпліддям на фоні тиреоїдної дисфункції» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 берез. 20, Львів; тема «Взаємозв'язок патології ендометрія і порушень репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною дисфункцією» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 лист. 12, Київ; тема «Вплив йоддефіцитних захворювань на тактику лікування безпліддя» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2014 лист. 12, Київ; тема «Вплив йоддефіцитних захворювань на тактику лікування безпліддя» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2015 трав. 14, Київ; тема «Безпліддя у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом на фоні гіпотиреозу» (доповідь, тези);
- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні»; 2015 жовт. 21, Київ; тема «Вплив супутньої тиреоїдної патології на тактику допоміжних репродуктивних технологій» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2016 квіт. 20, Київ; тема «Роль порушень тиреоїдного статусу в розвитку жіночого безпліддя» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2016 жовт. 20, Київ; тема «Вплив поєднаної патології (гіпотиреоз та ендометріоз) на порушення репродуктивної функції» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 трав. 25, Київ; тема «Шляхи зниження невиношування у вагітних з тиреоїдною дисфункцією» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 вер. 14, Київ; тема «Особливості відновлення репродуктивної функції у жінок з йоддефіцитними захворюваннями» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2017 лист. 21, Київ; тема «Індукована вагітність у жінок з безпліддям і аутоімунною патологією щитоподібної залози: тактика ведення та профілактика ускладнень» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2018 берез. 20, Київ-Тернопіль-Хмельницький; тема «Шляхи зниження ускладнень вагітності у жінок з тиреотоксикозом» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2018 черв. 7, Київ-Дніпро-Запоріжжя-Кривий Ріг; тема «Безпліддя у жінок з поєднаною патологією щитоподібної залози та ендометріоза» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2019 трав. 21, Київ-Черкаси-Кропивницький-Чернігів; тема «Вплив дифузної форми ендемічного зобу на ендокринологічний статус жінок репродуктивного віку» (доповідь, тези);

- науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги»; 2019 верес. 12, Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон; тема «Сучасна тактика підготовки до вагітності жінок із аутоімунним тиреоїдитом» (доповідь, тези).