

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**імені М.І.ПИРОГОВА**

**ОКСЮТА ВАЛЕРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК: 618.177:616.441-008.64

**ВІДНОВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК ІЗ**  
**БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ**  
**(клінічне дослідження)**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **Мазорчук Борис Федорович**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор **Ліхачов Володимир Костянтинович**, Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2;
- доктор медичних наук, професор **Юзько Олександр Михайлович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2014 року.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради,  
д. мед. н., професор



**С.Д. Хіміч**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останніми роками Всесвітня організація охорони здоров'я проявляє стурбованість тим, що на початку XXI століття безпліддя може стати третім за поширеністю захворюванням після онкологічної патології і хвороб серцево-судинної системи. А у 2006 році Генеральна Асамблея ООН прийняла рекомендацію включити досягнення загального доступу до репродуктивного здоров'я в "П'ять цілей розвитку тисячоліття" (ВООЗ, 2006; Cooper T.G., 2010; Koroma L., 2012).

До важливих показників стану репродуктивного здоров'я відноситься безпліддя – нездатність зрілого організму до запліднення. Частоту безпліддя, що становить від 10 - 15% до 18 - 20%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати (Камінський В.В. і співавт., 2009). В Україні частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку становить 10,0 – 15,0 %, а в окремих регіонах цей показник наближається до 20,0 %. Тобто, з 12,3 млн. жінок репродуктивного віку близько 1 млн. – безплідні (Юзько О.М., 2007; Дубоссарская З. М., 2008; МОЗ України, 2011).

Враховуючи, що кожна десята сімейна пара є безплідною, проблема має не лише медичне, а й соціально – демографічне та економічне значення (Кулаков В.И., 2002; Valen A.H., 2007). За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, 50-80 мільйонів подружніх пар у світі є безплідними, що становить 7-15% від усіх пар репродуктивного віку (ВООЗ, 2004).

Серед ймовірних факторів жіночого безпліддя є порушення гормонального балансу і, зокрема, внаслідок дисфункції щитоподібної залози (Перминова С. Т., 2006; Ліхачев В.К., 2007; Татарчук Т. Ф., 2007; Юзько Т.А. і співавт., 2009; Twig G. et al, 2012).

При ендокринних формах безпліддя недостатність щитоподібної залози виявляється в 14,6 % випадків, при цьому в структурі безплідності тиреоїдного генезу у 59,1 % пацієток спостерігається первинний гіпотиреоз (Соснова Е. А., 2002; Татарчук Т. Ф., 2003; Mintziori G. et al., 2012) – захворювання, що виникає внаслідок часткової або повної втрати функції щитоподібної залози.

Крім того відомо, що у структурі ендокринної патології захворювання щитоподібної залози займає лідируюче положення, а поширеність маніфестного первинного гіпотиреозу в популяції складає 0,2-1 %, латентного (субклінічного) – 7-10 % серед жінок і 2-3 % – серед чоловіків. За один рік 5 % випадків латентного гіпотиреозу переходить в маніфестний (Фадеев В. В., 2004; Arrigo T., 2008; Hashimoto K., 2012). Тобто, протягом репродуктивного періоду життя жінки майже у всіх випадках латентний гіпотиреоз перейде у маніфестний. З огляду на це, важливим фактором успіху при лікуванні безпліддя у жінок з дисфункціями щитоподібної залози є забезпечення наступності у діях всіх фахівців, що беруть участь в обстеженні та лікуванні, яке направлене на ліквідацію невинуватених затримок цих пацієнтів на різних етапах обстеження та лікування, які збільшують стресове навантаження на пацієнтів і, насамкінець, негативно відбиваються на результатах лікувальних заходів (Юзько О. М., 2007; Овсянникова Т. В., 2009; Costa N. N. et al., 2013). Термін обстеження подружжя не повинен перевищувати 3-4 місяці, а лікування - 1,5 року з моменту звернення в клініку. При дотриманні всіх рекомендацій фахівців частота настання вагітності коливається від 10 до 89 % і залежить від причин, що призводять до порушення репродуктивної функції (Овсянникова Т. В., 2009; Christersen S., 2007).

Незалежно від етіологічного фактора, всі форми ендокринного безпліддя супроводжуються ановуляторним синдромом. Причинами цього можуть бути порушення як на різних рівнях регуляції репродуктивної системи, так і порушення функції інших ендокринних залоз (Назаренко Т. А., 2004, Камінський В. В., 2011). Для підтримання достатньо високої активності гонад необхідний відповідний високий рівень обміну речовин, який може бути досягнутий лише при наявності певної концентрації тиреоїдних гормонів (Самсонова В. М., 2007; Cedíková M. et al., 2012). Крім того, функція щитоподібної залози знаходиться в тісному взаємозв'язку з системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники завдяки наявності спільних центральних та периферичних механізмів їх взаємодії (Жук С. І., 2007; Kılıcdağ E., 2004).

В науковій літературі описані механізми змін в репродуктивній системі у жінок з гіпертиреозом, існують класичні підходи до лікування зазначених порушень, узгоджено тактику ведення таких хворих з ендокринологами. Однак донині немає чітко сформульованих алгоритмів діагностики і послідовності корекції порушень ендокринного гомеостазу у жінок з дисфункцією репродуктивної системи на фоні гіпотиреозу, що і зумовило пошук нових підходів до становлення та відновлення репродуктивної функції у таких жінок.

**Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова на тему: «Прогнозування, профілактика та лікування морфофункціональних порушень у жінок з ускладненим перебігом вагітності та обтяженим соматичним і гінекологічним анамнезом» (номер державної реєстрації 0106U000258). У її виконанні здобувачем проведено дослідження, які стосуються репродуктивної функції у жінок з гіпотиреозом. Напрямок дослідження відповідає завданням Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006 – 2015 рр.»

Тема дисертації затверджена на засіданні експертної комісії НАМН та МОЗ України «Акушерство і гінекологія» (протокол №1 від 12.01.2011).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції у пацієнок з субклінічним гіпотиреозом шляхом розробки патогенетично-обґрунтованих підходів до корекції порушень ліпідного, гормонального обмінів та стану кровотоку в яєчниках.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити наступні основні **завдання:**

1. Провести ретроспективний аналіз медичної документації у жінок, які спостерігалися з приводу ендокринного безпліддя для виявлення розповсюженості серед них зниженої функції щитоподібної залози та її впливу на репродуктивну функцію.

2. Дослідити особливості анатоμο-функціонального стану гіпофізарно-яєчничкової системи та матки у пацієнок із субклінічною формою гіпотиреозу та безпліддям для оптимізації методів відновлення репродуктивної функції.

3. Вивчити зв'язки між показниками репродуктивної системи та станом тиреоїдного гомеостазу, біоімпедансу, ліпідного спектру та кровотоку яєчників і якості життя та встановити їх залежність при застосуванні стандартного лікування у неплідних жінок з гіпотиреозом.

4. Розробити комплекс клінічних та лабораторних критеріїв вибору патогенетично-обґрунтованої терапії порушень репродуктивної системи для жінок із безплідністю на тлі субклінічного гіпотиреозу.

5. Оцінити ефективність запропонованого патогенетично-обґрунтованого комплексу для жінок із субклінічною формою гіпотиреозу та безпліддям у порівнянні з традиційною монотерапією.

*Об'єкт дослідження:* репродуктивна функція у жінок з гіпотиреозом.

*Предмет дослідження:* безпліддя, клінічні прояви гіпотиреозу, гіпофізарно-яєчниковий та тиреоїдний гомеостаз, структурно-функціональний стан внутрішніх статевих органів.

*Методи дослідження:* загальноклінічні, клініко-психологічні, клінічно-лабораторні (імуноферментний аналіз), інструментальні (біоімпедансометрія, УЗ-доплерометрія), математично-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі отриманих даних вперше встановлені особливості функціонування репродуктивної системи у жінок з ендокринним безпліддям та різними формами гіпотиреозу, вперше встановлено взаємозв'язок між даними лабораторного контролю тиреоїдної активності, апаратних методів дослідження стану біоелектричних властивостей організму, гідратації тканин та основними показниками репродуктивної функції при зниженій функціональній активності щитоподібної залози. Розроблено системний комплекс лікувально-реабілітаційних заходів для відновлення репродуктивної функції у жінок з субклінічним (латентним) гіпотиреозом, вперше на підставі проведення дослідження гіпотиреоїдних набряків виявлено їхню роль у розвитку зниження кровопостачання яєчників та ендометрію, обґрунтовано необхідність проведення корекції відповідних порушень.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та впроваджено діагностичний алгоритм визначення повноцінності функціонування репродуктивної системи на основі оцінки стану метаболічних процесів з використанням біоімпедансометрії, комплексу лабораторних та клінічних ознак, оцінки ліпідного обміну, судинного руслу яєчників та стану якості життя.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати розроблений комплекс діагностичних та лабораторних ознак в якості критеріїв для застосування методики лікування з використанням препаратів, яким властивий комплексний вплив та які б доповнювали стандартну замісну терапію і були спрямовані на попередження ускладнень гіпотиреозу, корекцію метаболічних змін. Одним з таких засобів є ліпоєва кислота, яка на клітинному рівні сприяє утворенню коензиму А, полегшує транспорт ацетату та жирних кислот із цитозолу у матрикс мітохондрій для подальшого окислення, що прискорює окислення жирних кислот та впливає на імунологічні механізми. Іншим запропонованим засобом є потужний універсальний антигіпоксанти, що активує клітинний метаболізм шляхом активації процесів синтезу АТФ і використовується для лікування захворювань, які супроводжуються гіпоксією та ішемією тканин – актовегін.

Застосування запропонованого комплексу дало можливість значно підвищити ефективність відновлення нормального функціонування репродуктивної системи у жінок ендокринним безпліддям та підтвердило його більшу ефективність у порівнянні з стандартною монотерапією L-тироксином.

Отримані автором результати, що стосуються діагностичної та лікувальної тактики, впроваджені в роботу Рівненського обласного перинатального центру, Рівненського міського пологового будинку, Рівненського обласного лікувально-діагностичного центру ім. В. Поліщука, Рівненського обласного спеціалізованого диспансеру радіаційного захисту населення та в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова і Рівненського базового медичного коледжу.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Внесок автора полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, виборі методик дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, здійснено клінічне та частково лабораторно-інструментальне обстеження хворих, оцінку та статистичне опрацювання отриманих результатів. Особисто автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і запропоновано практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднено та обговорено на: Всеукраїнських науково-практичних конференціях «Медико-соціальні проблеми педіатрії, акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2012 р.), «Актуальні питання акушерства-гінекології» (Тернопіль, 2013 р.), міжнародних науково-практичних конференціях «Современные направления теоретических и прикладных исследований '2012» (Одеса, 2012 р.), VIII Kongres Polonii Medycznej Światowy Kongres Lekarzy Polskich (Kraków, 2013 roku), «Новини наукової думки» (Прага, 2013) та засіданнях кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного університету ім. М.І.Пирогова.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 6 у журналах, затверджених ДАК України, 2 – у міжнародних виданнях, 3 – у збірниках наукових конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 156 сторінках і складається із вступу, п'яти розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного застосування отриманих результатів, списку літературних джерел (всього 239 найменувань, з яких 124 – вітчизняних і 115 зарубіжних). Робота ілюстрована 29 таблицями та 7 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** За дизайном наукове дослідження поділялось на 2 етапи. Першим етапом було проведення ретроспективного порівняльного аналізу медичної документації у 740 жінок безпліддям, що перебували на обліку в центрі репродуктивного здоров'я Рівненського обласного клінічного лікувально-діагностичного центру ім. В.Поліщука. Встановлено, що у 585 (79,1 %) жінок було первинне непліддя, вторинне - у 155 (20,9 %) жінок. Безпліддя пов'язане з трубно-перитонеальним фактором виявлено у 153 (20,7%) жінок, маточного походження - у 7 (0,9%), цервікального походження-у 35 (4,7%) і у 260 (35,1) жінок з неуточненими та іншими факторами.

Ендокринна форма безпліддя виявлена у 285 (38,5%) жінок. З них 58 (20,35 %) спостерігалися у ендокринолога з приводу гіпотиреозу різного ступеню важкості.

В ході проспективного дослідження нами було проведено комплексне

обстеження 126 жінок репродуктивного віку. З них на основі оцінки рівнів ТТГ та вТ<sub>4</sub> в сироватці крові, аналізу ультразвукового дослідження стану яєчників та ендометрію і оцінки кривих базальної температури відібрано 58 жінок, які мали показники зниженої функції щитоподібної залози, (з них 50 (86,2%) з первинним та 8 (13,7%) вторинним ендокринним непліддям.) В результаті детального обстеження безплідних жінок субклінічний гіпотиреоз було виявлено у 28 жінок, вони склали 1 групу обстежуваних. Маніфестний гіпотиреоз у жінок з непліддям було виявлено у 30 пацієток, які склали 2 групу обстежуваних. Контрольну групу склали 38 практично здорових жінки репродуктивного віку без соматичної та гінекологічної патології з двофазним менструальним циклом. Крім того було відібрано групу порівняння до якої увійшли 30 жінок з маніфестним гіпотиреозом різного ступеню важкості, що знаходились на лікуванні в Рівненському обласному ендокринологічному диспансері з метою корекції замісної терапії левотироксином, які не пред'являли скарг на порушення репродуктивної функції і які за віком масою та основними біохімічними показниками були ідентичні до обстежуваних пацієнтів 2 групи.

Об'єктивний стан хворих, клінічне обстеження щитоподібної залози проводили загальноприйнятими методами відповідно до стандартів обстеження із залученням ендокринолога.

Гінекологічне обстеження було проведено відповідно до Наказу МОЗ України № 582 від 15. 12. 2003 р. Критерієм безпліддя, згідно з існуючими положеннями, вважали відсутність вагітності без застереження від неї при регулярному статевому житті не менше року.

Базальні рівні фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу та пролактину, визначалися на 2-4 день менструального циклу. Рівень прогестерону визначали двічі з інтервалом в один день в середню лютеїнову фазу, починаючи з 7 дня від становлення факту овуляції або 8 дня від піку ЛГ. Пік ЛГ гормону встановлювали за допомогою тест-смужок SOLO mini з точністю 99,9%.

Визначення вмісту гормонів у плазмі крові обстежених жінок проводили з використанням імуноферментного методу на аналізаторі «StatFax303Plus» з використанням тест-систем "Алкор Био" (Росія), "Хема-Медика" (Росія) та Human GmbH, Wiefbaden (Germany) відповідно до доданих інструкцій.

З метою вивчення функціонального стану матки та яєчників було проведено ультразвукове дослідження разом з доплерометричним картуванням, яке здійснювали на апараті «LOGIQ 7 EXPERT» з використанням абдомінального та вагінального трансдюсерів відповідно до фаз менструального циклу протягом одного менструального циклу в ранню фолікулярну (2-3 день менструального циклу), преовуляторну і середню лютеїнові фази менструального циклу та проводили визначення перифолікулярного кровотоку.

Дослідження стану гідратації та розподілу рідини в організмі між поза- та внутріклітинними секторами, складу тіла, визначення рівнів базального метаболізму проводили шляхом вивчення електричної провідності біологічних тканин з використанням біоімпедансного аналізатора ИСГТ-01.

Для оцінки якості життя використаний загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), який заповнювали методом інтерв'ю з використанням російськомовної версії, розташованої на сайті компанії Евіденс - Клініко-

фармакологічні дослідження (<http://www.evidence-cpr.com>).

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності отриманих результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод з визначенням середніх величин (M), середньої похибки (m). Критерієм вірогідності вважали P, рівну або більшу 95%, ризик помилки менше 5%, а в частках одиниці 0,05 і менше ( $p < 0,05$ ). Імовірність кожного показника визначали за статистичним критерієм Стьюдента, непараметричними методами по Mann-Whitney, кореляційний зв'язок оцінювали за коефіцієнтом Пірсона із використанням пакету статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, "Statistica 5.5 for Windows" (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І.Пирогова, ліцензійний № AXXR910F374605FA).

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біоетичним нормам (протокол №6 від 23.05.2013).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Комплексна оцінка даних анамнезу показала, що тривалість безпліддя в обстежених пацієнток варіювала від 1 до 13 років, а у групі жінок з субклінічним гіпотиреозом цей показник ( $4,3 \pm 2,3$  р) достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від тривалості безпліддя у групі жінок з клінічними формами гіпотиреозу ( $3,1 \pm 1,5$  р). На момент обстеження у більшості жінок анамнез по безпліддю складав більше 2 років, 20 (71,4 %) – у першій групі, і 14 (46,7 %) – у другій групі обстежуваних, що відповідно до діючих нормативів свідчить про досить тривалі безуспішні спроби встановлення причин безпліддя та його лікування.

Аналіз менструальної функції у обстежуваних жінок показав, що за основними показниками, такими як менархе, інтенсивність, болючість, тривалість кровотеч та циклу, групи виявилися однорідними. Однак у жінок з маніфестним гіпотиреозом встановлено наявність передменструальних кровомазань у 14 (23,3 %) з 60 обстежуваних, а в 18 (30 %) - симптоми циклічної мастодинії.

Стан репродуктивної системи оцінено за допомогою тестів функціональної діагностики, менограм, даних фолікулометрії протягом 3-х менструальних циклів. Доведено, що повноцінні двофазні цикли відмічалися лише у жінок 3 (контрольної) групи та у 1 (3,3 %) жінки 4 групи (порівняння). Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) відмічалися у 11 жінок (39,3 %) 1 групи та майже втричі менше у жінок 2 групи - 4 (13,3 %). Аналогічний показник НЛФ відмічався і у 4 групі - 4 (13,3 %). Проте, основною причиною жіночої неплідності виявилися ановуляторні цикли, які відмічалися у 17 жінок (60,7 %) 1 групи, у 26 (86,7 %) - 2 групи та 25 (83,3 %) 4 групи обстежуваних. Даний факт пояснюється тим, що більшість обстежених жінок потребували додаткової корекції замісної терапії левотироксином.

Це добре видно при аналізі функціонального стану гіпофізарно - тиреоїдної системи. Так, у жінок 1 групи рівень ТТГ становив  $6,2 \pm 1,7$  мМО/л, що було в 3,1 рази вищим ( $p < 0,05$ ) проти рівня контрольної групи ( $1,9 \pm 1,0$  мМО/л) і у 2,2 рази нижчим рівнів ТТГ 2 групи ( $13,7 \pm 4,3$  мМО/л) та у 1,6 разів нижче рівня ТТГ 4 групи ( $9,8 \pm 3,5$  мМО/л). Тобто рівень ТТГ був підвищеним у всіх (крім групи контролю) обстежуваних жінок.

Схожа картина відмічалась у групах порівняння і за показником вільного тироксину ( $vT_4$ ). Показник  $vT_4$  у 2 групі ( $8,0 \pm 1,0$  нмоль/л) виявився нижчим і



достовірно відрізнявся ( $p < 0,05$ ) від вихідних рівнів цього гормону в 1 ( $15,4 \pm 2,3$  нмоль/л), 3 ( $16,2 \pm 3,0$  нмоль/л) та 4 ( $13,3 \pm 4,2$  нмоль/л) групах обстежуваних, що відповідали середньо-популяційним показникам і достовірно не відрізнялися між собою.

Вищевказані показники тироїдного гомеостазу також відображались на стані стероїдогенезу яєчників. Так, у жінок 1 групи, спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження естрадіолу ( $E_2$ ) до  $114,5 \pm 60,5$  пмоль/л, та  $139,6 \pm 27,2$  пмоль/л у 2 групі проти  $317,6 \pm 80,5$  пмоль/л у контрольній, 3 групі. При дослідженні цих змін шляхом проведення кореляційного аналізу, нами було встановлено, що у 1 групі зниження рівнів естрадіолу супроводжувалось зростанням рівня тригліциридів ( $1,30 \pm 0,39$  ммоль/л) ( $r = -0,45$ ) у вигляді помірних зв'язків. На відміну від цього, у жінок 2 групи, рівні естрадіолу мали позитивні помірні зв'язки з рівнем пролактину ( $r = 0,49$ ) та негативні помірні зв'язки з рівнями ЛГ у I фазу циклу ( $r = -0,35$ ).

Дослідження рівнів прогестерону у II фазу показало, що зниження його рівнів  $1,5 \pm 0,6$  нмоль/л для першої групи було достовірним ( $p < 0,05$ ) лише відносно групи контролю ( $3,1 \pm 0,5$  нмоль/л).

Вказані ознаки є типовими для жінок зі зниженим метаболізмом. Функціональний стан гонад при гіпотиреозі також можна пояснити зниженням обмінних процесів в організмі, що відбувається внаслідок зменшення чутливості яєчників до гонадотропінів в умовах зниженого метаболізму. Зміни в гормональному гомеостазі зумовлені, тим, що для підтримання достатньо високої активності гонад необхідний відповідний високий рівень обміну речовин, який може бути досягнутий лише при наявності певної концентрації тиреоїдних гормонів (Самсонова В. М., 2007). Також дефіцит тиреоїдних гормонів може прямо впливати на метаболізм естрогенів, порушуючи процеси переходу естрадіолу в естрон (Дерябина Е. Г., 2007).

При первинному гіпотиреозі, можливі 2 типи порушень секреції гонадотропінів: гіпогонадотропний, пов'язаний з гіперпролактинемією і гіпергонадотропний, який буває при нормальному рівні ПРЛ. Однак, відсутність залежності між вмістом пролактину в крові і ступенем вираженості порушень функції яєчників при первинному гіпотиреозі не дозволяє розглядати гіперпролактинемію як безпосередню причину порушень репродуктивних функцій у цих хворих (Загребельная И.В., 2010).

З огляду на вищевказане, у дослідження були включені жінки з рівнями пролактину, які не відрізнялись від середньо - популяційних норм. При порівняльному дослідженні були встановлені достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) вмісту цього показника як у жінок з субклінічним гіпотиреозом ( $233,9 \pm 88,2$  мМО/л) так і у жінок з маніфестним гіпотиреозом ( $175,4 \pm 32,8$  мМО/л – 2 група;  $149,1 \pm 22,9$  мМО/л – 4 група) відносно аналогічного показника групи контролю ( $149,1 \pm 22,9$  мМО/л). Дослідження залежності рівнів ПРЛ з іншими досліджуваними ознаками не привело до встановлення жодного сильного чи значимого зв'язку. Помірний негативний зв'язок був встановлений у 1 групі з показником тривалості кровотеч ( $r = -0,40$ ) та позитивний помірний зв'язок з періодичністю менструацій ( $r = 0,33$ ), що говорить про розвиток гіпоменструального синдрому при зростанні рівнів ПРЛ у жінок з субклінічним гіпотиреозом, що підтверджується даними літератури (Паньків В.И., 2011).

У жінок з маніфестними формами гіпотиреозу також не було виявлено сильних та значимих зав'язків рівня ПРЛ з іншими показниками, проте помірний негативний

зв'язок був встановлений з рівнями ЛГ ( $r=-0,31$ ).

Окремо необхідно відмітити факт встановлення помірного кореляційного зв'язку рівнів ПРЛ у жінок 2 групи з рівнем біоелектричної провідності організму на низьких частотах ( $Z_H$ ) ( $1349,96 \pm 103,43$  Ом) ( $r=0,47$ ), що слід розцінювати як первинну ознаку до можливого накопичення рідини в позаклітинному середовищі. І при обстеженні жінок з високим рівнем ПРЛ такі зміни виявляються у вигляді пастозностей чи набряків.

Рівень та склад ліпідів сироватки крові вказує безпосередній вплив на стан судинного руслу. Особливо це стосується жінок, які мають знижений метаболізм. З метою вивчення такого впливу нами було проведено дослідження ліпидограми у жінок зі зниженою функцією ЩЗ та порушеннями репродуктивної функції у вигляді непліддя.

Встановлено, що рівні загального ХС виявилися дещо збільшені у групі жінок з маніфестним гіпотиреозом ( $5,6 \pm 0,8$  ммоль/л) та достовірно не відрізняється від аналогічних показників у жінок з субклінічними ( $4,9 \pm 0,5$  ммоль/л) формами гіпотиреозу та від даних у групі контролю ( $4,9 \pm 0,6$  ммоль/л). Аналогічна картина відмічалася і для показника рівня тригліцеридів:  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л у 1 групі,  $1,1 \pm 0,3$  ммоль/л у 2 групі,  $1,0 \pm 0,3$  ммоль/л у 3 та 4 групі.

Показовим прикладом збільшення атерогенних фракцій ліпопротеїдів виявився значний підйом рівнів ХС ЛППНЩ у групі жінок із безпліддям та маніфестними формами гіпотиреозу ( $4,0 \pm 0,8$  ммоль/л – 2 група,  $4,2 \pm 1,5$  ммоль/л – 4 група) порівняно з аналогічним показником у групах контролю ( $2,2 \pm 0,6$  ммоль/л) та у групі безплідних жінок з субклінічним гіпотиреозом ( $2,6 \pm 0,3$  ммоль/л). Характерно і те, що показник ХС ЛППВЩ у більшості досліджуваних не виходив за межі норми, внаслідок цього зазнав змін коефіцієнт атерогенності:  $2,4 \pm 1,1$  у 1 групі;  $4,0 \pm 1,6$  у 2 групі;  $2,5 \pm 1,1$  у 3 групі;  $5,1 \pm 3,8$  у 4 групі.

З огляду на це, нами було проведено сонографічне дослідження товщини ендометрію та показників стану яєчників, визначалися їх розміри та показники кровотоку - максимальну систолічну швидкість та індекс резистентності судин.

При вивченні товщини ендометрію шляхом сонографічного дослідження було виявлено достатню його товщину в усі фази маткового циклу, яка достовірно не відрізнялась від цього показника у здорових жінок групи контролю в ті ж самі часові проміжки.

Сонографічним дослідженням яєчників було встановлено, що мультифолікулярна ехоструктура яєчників була притаманна 3 жінкам з 1 групи обстежених та 7 жінкам з 2 групи обстежуваних. Однак це не вплинуло на стан перифолікулярного кровотоку в ранню фолікулінову фазу. Встановлено відсутність суттєвих відмінностей у максимальній швидкості кровотоку у всіх жінок обстежуваних груп та групи контролю. Так максимальна швидкість кровотоку у жінок 1 групи визначалась на рівні  $11,13 \pm 0,41$  см/с, у жінок 2 групи –  $9,14 \pm 0,27$  см/с, у жінок 4 групи –  $9,34 \pm 0,47$  см/с, а в групі контролю  $12,54 \pm 0,13$  см/с. Проте, індекс резистентності перифолікулярних судин у жінок 2 ( $0,75 \pm 0,04$ ) та 4 ( $0,74 \pm 0,09$ ) груп, як виявилось, був статистично значимо більшим ( $p < 0,05$ ) від аналогічного показника жінок 3 групи ( $0,53 \pm 0,01$ ).

Виявлені факти вказують на те, що у обстежуваних жінок 2 групи, за рахунок збільшення ІР, має місце не лише недостатня підготовка ендометрію до здійснення імплантації, а і не відбувається повноцінної підготовки преовуляторного фолікулу до

здійснення овуляції і як наслідок факт овуляції було підтверджено лише у 12 (13,6 %) обстежуваних жінок з гіпотиреозом і у всіх (100%) жінок контрольної групи.

Порівняльне дослідження показників кровотоку в судинах яєчника в II фазу виявило, що у групах жінок з 1, 2 та 4 групи змін параметрів кровотоку порівняно з показниками I фази майже не відбувалось, а у 3 (контрольній) групі відмічались підвищення ІР судин жовтого тіла, що притаманне фізіологічному його регресу.

При вивченні залежностей величини МСШ у жінок 1 групи були встановлені помірні негативні кореляційні зв'язки між даним показником і рівнем загального ХС ( $r=-0,37$ ) та рівнем ТГ ( $r=-0,31$ ) у I фази циклу. Схожі зв'язки відмічались між цими показниками і у II фази циклу: загальний ХС і МСШ ( $r=-0,37$ ), ТГ і МСШ ( $r=-0,34$ ), що говорить про обернену кореляційну залежність між станом кровотоку в судинах яєчника та рівнем ліпідного спектру сироватки крові. Крім того у жінок 1 групи в I фази циклу встановлений помірний позитивний зв'язок ІР за загального холестерину ( $r=0,47$ ), а в II фази циклу – значимий позитивний зв'язок між цими показниками ( $r=0,53$ ).

Інша картина була виявлена у жінок 2 групи, проте помірні від'ємні зв'язки відмічались лише між показниками МСШ та ТГ ( $r=-0,37$ ) – у I та II фази циклу.

Таким чином кореляційні зв'язки між сонографічними показниками стану ендометрію, маткового кровотоку, стану кровотоку судин яєчників і основних показників ліпідного обміну, вказують на наявність патогенетичного зв'язку між рівнями ліпопротеїдів та морфо–функціональним станом основних репродуктивних органів – матки та яєчника. Ліквідація цих залежностей і має стати основою патогенетичної терапії.

При обстеженні подружніх пар необхідно використовувати інформативні методи дослідження, які б дозволили в максимально короткий термін визначити причину захворювання, що в свою чергу визначає успішність лікування безпліддя. Одним з таких методів є біоімпедансний аналіз складу тіла, що дозволяє швидко, просто і дешево встановити основні біоелектричні властивості організму, а на їх основі дізнатись як про стан гідратації організму, склад тіла та непрямий показник загального метаболізму – основний обмін.

При дослідженні біоелектричних властивостей організму встановлено, що показник активного опору  $Z_n$  у 1 групі обстежуваних ( $1,59 \pm 0,09$  кОм) не мав статистично достовірних відмінностей від аналогічного показника контрольної групи ( $1,26 \pm 0,11$  кОм), проте у порівнянні з цим показником у 2 та 4 групах виявлено достовірну відмінність ( $p < 0,05$ ), а аналіз даного показника у 2 групі виявив, що існують вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) його від показників 3 та 4 груп ( $1,26 \pm 0,11$  кОм). Інші показники біоелектричних властивостей таких як реактивний опір тканин та величина зсуву фазового кута у жінок з гіпотиреозом виявилися менш інформативними і вірогідних відмінностей між групами за цими показниками встановлено не було.

Проведене дослідження виявило достовірну відмінність показника активного опору у жінок, що мають репродуктивні порушення та гіпотиреоз від аналогічного показника у здорових жінок та у жінок з гіпотиреозом без репродуктивних порушень ( $p < 0,05$ ).

При вивченні показників складу тіла у жінок з гіпотиреозом, шляхом біоімпедансного вимірювання, було встановлено, що існує схильність до затримки

рідини. Нами встановлено, що мало місце несуттєве ( $p < 0,1$ ) збільшення позаклітинної рідини (ПКР) у 4 групі ( $15,7 \pm 1,8$  л) проти рівнів ПКР 3 групи ( $11,9 \pm 1,3$  л) та 1 групи ( $12,0 \pm 1,0$  л). За іншими показниками складу тіла: безжирова маса, жирова маса, клітинна маса – достовірних відмінностей виявлено не було, що свідчить про однорідність всіх груп, в тому числі і за індексом маси тіла.

На відміну від цього, іншим виявився розрахунковий показник основного обміну, який у жінок 2 групи становив  $3,4 \pm 0,3$  кДж/кг/год, що достовірно відрізнялось від показника основного обміну 3 групи -  $4,4 \pm 0,4$  кДж/кг/год - та 4 групи -  $3,3 \pm 0,3$  кДж/кг/год. Тобто був встановлений факт більш значного зниження показника базального метаболізму у жінок з порушеннями репродуктивної функції та різними формами гіпотиреозу.

З метою виконання завдань дослідження та враховуючи вищенаведені факти обстеження, встановлена необхідність проведення корекції виявлених порушень репродуктивної та тироїдної функції. Спільно з ендокринологом проводилася замісна терапія препаратами левотироксину, дозування якого підбиралося в залежності від ступеня порушення функції ЩЗ. Контроль ефективності проведеної терапії проводився через 3 місяці після початку лікування. Критерієм адекватності призначеної дози левотироксину вважалось зниження сироваткового рівня ТТГ нижче  $2,0$  мМО/л.

З метою корекції дисліпідемій, що була характерною для більшості жінок з безпліддям та гіпотиреозом і яка є, як було нами встановлено, предиктором репродуктивних порушень у даного контингенту жінок, запропоновано включити в комплекс лікувальних заходів засоби, які нормалізують ліпідний обмін. В якості гіполіпідемічної терапії було визначено еспа-ліпон ®600 (по 1 табл. на добу) – тіоктова (альфа-ліпоєва) кислота, яка виявляє окрім гіполіпідемічної, гепатопротекторну та дезінтоксикуючу дію, є ендogenous антиоксидантом, стимулює обмін холестерину, а по характеру біохімічних взаємодій близька до вітамінів групи В.

Оскільки у жінок 1 і 2 груп було виявлено порушення кровообігу в судинах матки та яєчників (індексу резистентності та зменшення максимальної систолічної швидкості), доцільним є призначення Актовегіну - вазоактивного препарату з протитромботичними та антиоксидантними властивостями (Аметов А. С. и др., 2007). Тобто для жінок 1 та 2 груп призначалося лікування:

1. Левотироксин по 50-200 мкг на добу щоденно;
2. Еспа-ліпон ®600 по 1 табл. на добу;
3. Актовегін по 1 драже тричі на добу.

Жінкам 4 групи проводилася терапія левотироксином по 50-200 мкг/доба.

Контроль тиреоїдного гомеостазу після проведеної терапії виявив, що концентрація ТТГ крові статистично достовірно знизилась ( $p < 0,05$ ) порівняно з рівнем цього гормону перед початком терапії з  $6,2 \pm 1,7$  мМО/л до  $1,53 \pm 0,96$  у групі 1 та з  $13,7 \pm 4,3$  мМО/л до  $1,67 \pm 1,35$  мМО/л ( $p < 0,001$ ) у групі 2, і з  $9,8 \pm 3,5$  мМО/л до  $2,04 \pm 0,18$  мМО/л ( $p < 0,05$ ) у 4 групі, та відповідали показникам нормальних значень. Також нормальних значень досягли показники вТ<sub>4</sub>.

Аналіз змін менструальної функції на фоні проведеного лікування виявив незначне збільшення об'єму менструальних крововтрат у всіх групах. Значною мірою це відбулося за рахунок збільшення тривалості кровотеч з  $4,4 \pm 1,2$  до  $4,8 \pm 1,1$  діб у 1 групі та з  $3,9 \pm 1,2$  до  $4,9 \pm 0,6$  доби у жінок з 2 групи (табл. 1).

**Характер менструального циклу у жінок з гіпотиреозом**

Показники	1 група		2 група		3 група	4 група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування
Інтенсивність кровотеч	36,1±17,7	47±15,3	29,2±19,6	38±18,1	53,2±30,1	25,1±9,5	47,2±25,5
Альго-дисменорея	0,9±0,7	1,0±0,3	1,5±1,0	1,0±0,6	1,0±0,9	1,2±0,9	1,1±0,9
Тривалість кровотеч (діб)	4,4±1,2	4,8±1,1	3,9±1,2	4,9±0,6	4,6±0,8	4,8±0,8	4,6±0,6
Тривалість циклу (діб)	29,4±4,3	27,7±3,6	36,5±4,5	26,9±1,7*	29,0±3,5	33,9±4,4	29,9±3,6

Примітка. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування,  $p < 0,05$ .

По закінченні курсу також знизилася частота передменструальних кровомазань, якщо до початку терапії відмічали кровомазання 14 (23,3%) з 60 обстежуваних жінок з маніфестним гіпотиреозом, то по закінченні терапії вказаний симптом не зник лише у 6 з 60 пацієнток (10%). Відбулось також зниження частоти нерегулярності циклу з 13 (21,7%) до 9 (15%) жінок, симптомів мастодинії з 18 (30%) до 7 (11,6%); з 60 жінок з маніфестним гіпотиреозом ( $p < 0,05$ ).

Дослідження овуляторної функції встановило, що за перший місяць лікування у 1 групі кількість ановуляторних циклів порівняно з дослідженнями перед початком лікування майже не зазнало змін (40,9% та 40,7%). Так само не зазнали істотних змін і кількісні показники жінок з недостатністю II фази циклу (59,9% та 59,3%). Протягом 2 місяця за даними базальної температури та даних фолікулометрії встановлено, що у 3 жінок 1 групи відбулася повноцінна овуляція з достатньою тривалістю лютеїнової фази, а при подальшому спостереженні, констатовано вагітність. В 2 групі протягом другого місяця терапії змін не відбулося.

Через 3 місяці терапії було констатовано відновлення повноцінної овуляції, повноцінної лютеїнової фази ще у 3 жінок з 1 групи, що призвело до настання вагітності у 1 жінки з 1 групи. При цьому повноцінні овуляторні цикли мали місце тільки у жінок, які раніше мали недостатність лютеїнової фази. А кількість жінок, що мали монофазну криву знизилася з 13 (46,4 %) до 5 (17,9 %) жінок у 1 групі та з 3 (10 %) до 2 (6,6 %) у 2 групі.

Тобто, при використанні запропонованого нами комплексу протягом 3 місяців терапії, відновлення природніх менструальних циклів з повноцінною овуляцією відбулося у 6 жінок, при чому вагітність настала у 4 жінок, а через 2 місяці (поза межами даного дослідження) ще у 3 жінок було констатовано факт настання вагітності, що свідчить про перспективність запропонованого методу первинної корекції репродуктивної функції у даного контингенту жінок.

При дослідженні змін репродуктивного гомеостазу під впливом лікування встановлено, що рівень основних гонадотропних гормонів не зазнав достовірних змін відносно початку лікування. Не відбулось значних змін і у показниках яєчникових стероїдів, проте рівень  $E_2$  у жінок 2 групи зазнав достовірних змін з  $80,0 \pm 7,1$  нмоль/л

до  $125,4 \pm 23,2$  нмоль/л що говорить про добре естрогенове насичення організму за рахунок чого можлива повноцінна підготовка яйцеклітини.

Іншим предметом дослідження стало вивчення ліпідограми під час проведення терапії. Встановлено, що під впливом проведеного лікування відмічено статистично достовірне зниження рівнів ХС ЛПНЩ з  $4,0 \pm 0,8$  ммоль/л до  $2,2 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та коефіцієнту атерогенності з  $4,0 \pm 1,6$  до  $1,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,01$ ) та незначне збільшення ХС ЛПВЩ у жінок 2 групи. У групі порівняння (4 група) – статистично значимих змін ні ХС ЛПНЩ ні коефіцієнту атерогенності не відбулося.

Зниження атерогенних фракцій ліпопротеїдів позначилося і на стані судинного кровотоку яєчників. При аналізі перифолікулярного кровотоку встановлено достовірне зниження показників індексу резистентності ( $p < 0,05$ ) в ранню фолікулінову фазу з  $0,76 \pm 0,03$  до  $0,64 \pm 0,05$  у жінок 1 групи; з  $0,75 \pm 0,02$  до  $0,51 \pm 0,02$  у жінок 2 групи ( $p < 0,05$ ), у групі ж порівняння (4 група) цей показник знизився з  $0,55 \pm 0,07$  до  $0,49 \pm 0,05$ , що не мало ознак достовірної відмінності ( $p > 0,05$ ).

Максимальна швидкість кровотоку в інтраоваріальних судинах під впливом терапії зазнала достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення з  $11,23 \pm 0,43$  см/с до  $13,46 \pm 0,44$  см/с у жінок 4 групи; з  $9,14 \pm 0,52$  см/с до  $13,14 \pm 0,52$  см/с у жінок 2 групи та з  $9,34 \pm 0,57$  см/с до  $12,28 \pm 0,53$  см/с у 1 групі. При порівнянні аналогічних показників МСШ та ІР в судинах жовтого тіла в середню та пізню лютеїнову фазу були встановлені показники, що показували достовірне збільшення в процесі лікування МСШ у 1, 2 та 4 групах ( $p < 0,05$ ), а ІР зазнав достовірних змін ( $p < 0,05$ ) тільки у жінок, що приймали лікувальний комплекс (1 та 2 група). У жінок, що отримували традиційну монотерапію левотироксином достовірних змін ІР не відбулося ( $p > 0,05$ ). Виявлені факти говорять про покращення кровообігу в яєчникових судинах у всіх жінок, що приймали замісну монотерапію левотироксином, проте зміни еластичності стінок судин у вигляді зниження ІР відмічалися лише у тих пацієнтів, котрі використовували запропонований нами комплекс (табл. 2).

Таблиця 2

### Характеристики яєчникового кровотоку в процесі лікування

Фази циклу		І фаза циклу		ІІ фаза циклу	
		МСШ (см/с)	ІР	МСШ (см/с)	ІР
<b>Група 1 (n=28)</b>	До лікування	$9,34 \pm 0,57^*$	$0,76 \pm 0,03^*$	$10,30 \pm 0,56$	$0,71 \pm 0,03$
	Після лікування	$12,28 \pm 0,53^*$	$0,64 \pm 0,05^*$	$12,35 \pm 0,94^*$	$0,61 \pm 0,04^*$
<b>Група 2 (n=30)</b>	До лікування	$9,14 \pm 0,52^*$	$0,75 \pm 0,02^*$	$10,07 \pm 0,51^*$	$0,77 \pm 0,07^*$
	Після лікування	$13,14 \pm 0,52^*$	$0,51 \pm 0,02^*$	$15,70 \pm 0,65^*$	$0,51 \pm 0,08^*$
<b>Група 3 (n=38)</b>		$12,54 \pm 0,54$	$0,53 \pm 0,02$	$18,27 \pm 0,66$	$0,48 \pm 0,03$
<b>Група 4 (n=30)</b>	До лікування	$11,23 \pm 0,43$	$0,55 \pm 0,07$	$10,97 \pm 0,48$	$0,56 \pm 0,09$
	Після лікування	$13,46 \pm 0,44^*$	$0,49 \pm 0,05$	$16,95 \pm 0,45^*$	$0,50 \pm 0,08$

Примітки:

1. \* – різниця вірогідна відносно показника до лікування,  $p < 0,05$ ;

2. ° – різниця вірогідна відносно показника групи контролю,  $p < 0,05$ .

Нами було визначено стан гідратації організму, який у жінок з недостатньою функціональною активністю щитоподібної залози є одним з факторів порушень кровопостачання всіх органів і систем, в тому числі і репродуктивної.

Виявлені відмінності активного опору тканин у жінок з гіпотиреозом, що вказують на надлишок позаклітинної рідини (ПКР) у жінок з гіпотиреозом є наслідком виникнення гіпотиреоїдних (мікседематозних) набряків, необхідність корекції яких є обов'язковою умовою відновлення репродуктивної функції шляхом активації як загального так і місцевого метаболізму (Karmisholt J., 2011).

Проведення комплексної терапії протягом трьох місяців виявило збільшення активного опору у жінок 2 групи, який перестав істотно відрізнятися від показників контрольної групи, чого не відбулось у 4 групі порівняння. Дані зміни потягнули за собою зміни кількості позаклітинної рідини. Дослідження вказаного показника у жінок 1 та 2 групи виявило зменшення кількості ПКР з одночасним збільшенням загальної та внутрішньоклітинної рідини. На відміну від цього у 4 групі кількість ПКР залишалась майже незмінною і достовірно відрізнялась від аналогічного показника контрольної групи ( $p < 0,05$ ), що свідчить про відсутність ефекту від проведеної монотерапії левотироксином.

Аналіз змін об'ємів різних секторів виявив, що найбільше зниження кількості позаклітинної рідини відбулося у жінок, які використовували запропонований нами комплекс – у 1 групі ( $0,6 \pm 0,1$ ) л, а у 2 групі ( $0,7 \pm 0,3$ ) л (табл. 3).

При аналізі кількості загальної рідини не було виявлено достовірних змін.

Необхідно зазначити, що в процесі лікування у 2 групі жінок відбулися статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження кількості жирової тканини, що привело не тільки до незначного зменшення маси тіла у більшості жінок цієї групи, а і до збільшення клітинної маси тіла, що свідчить про активацію метаболічних процесів організму.

При вивченні біоелектричних властивостей досліджуваних нами жінок в процесі лікування встановлено, що в 1 групі обстежуваних відбулись зміни у показнику зміщення фазового кута, проте, при проведенні статистичної обробки він виявився незначним ( $p < 0,1$ ). Аналіз різниць зсуву фазового кута в процесі лікування виявив, що найменша різниця цього показника відмічалась у 1 групі ( $0,08 \pm 0,01$ ), а найбільша - у жінок 4 групи ( $0,13 \pm 0,03$ ).

Наочним стало те, що при порівнянні розрахункового показника основного обміну у обстежуваних виявилось, що у жінок з маніфестним гіпотиреозом він був достовірно меншим ( $p < 0,05$ ) до початку лікування ( $3,4 \pm 0,3$  кДж/кг/год у 2 групі і  $3,3 \pm 0,3$  кДж/кг/год у 4 групі), ніж у здорових жінок ( $4,4 \pm 0,4$  кДж/кг/год). Проте по закінченні лікування ці показники достовірно збільшилися і вже не відрізнялися від аналогічного показника групи контролю.

Тобто за рахунок корекції дози левотироксину відбулася активація метаболізму, що відобразилося в зміні величини активного опору (з  $1,26 \pm 0,11$  кОм до  $1,32 \pm 0,11$  кОм) та зміщенні фазового кута ( $0,80 \pm 0,13$  до  $0,67 \pm 0,1$ ) – основних біоелектричних властивостей організму, що і було нами зареєстровано. Отже найбільш чутливим показником біоелектричних властивостей організму жінок з гіпотиреозом та репродуктивними порушеннями є величина активного опору та зміщення величини фазового кута, що дозволяє реєструвати стан основного обміну та його зміни в процесі лікування.

## Стан біоелектричних властивостей, гідратації тканин та складу тіла

№	Показник		1 група n=28	2 група n=30	3 група n=38	4 група n=30
1.	Маса (Кг)	До лікув. Після лікув.	66,5±8,3 65,6±7,5	72,1±12,6 69,8±10,5	58,2±7,7	66,0±14,3 65,6±14,0
2.	ІМТ (m/h <sup>2</sup> )	До лікув. Після лікув.	25,1±2,5 24,7±2,2	26,9±4,9 26,6±4,6	21,6±1,9	24,3±4,7 24,2±4,5
3.	Активний опір Zн (кОм)	До лікув. Після лікув.	1,59±0,09 1,67±0,07	1,35±0,09 <sup>**</sup> 1,42±0,09	1,65±0,10	1,26±0,11 <sup>**</sup> 1,32±0,11 <sup>**</sup>
4.	Реактивний опір Zв (кОм)	До лікув. Після лікув.	0,81±0,05 0,74±0,05	0,80±0,05 0,73±0,06	0,83±0,03	0,83±0,04 0,76±0,04
5.	Фазовий кут	До лікув. Після лікув.	0,56±0,03 <sup>*</sup> 0,48±0,03	0,68±0,08 0,57±0,06	0,56±0,06	0,80±0,13 <sup>**</sup> 0,67±0,1
6.	Загальна рідина (л)	До лікув. Після лікув.	34,3±3,0 37,3±3,4	35,5±3,8 38,6±4,1	33,8±3,1	34,3±3,0 37,3±3,3
7.	Позаклітинна рідина (л)	До лікув. Після лікув.	12,0±1,0 11,4±0,9	14,5±1,5 13,8±1,4	11,9±1,3	15,7±1,8 <sup>**</sup> 15,0±1,7 <sup>**</sup>
8.	Внутрішньоклітинна рідина (л)	До лікув. Після лікув.	22,3±2,4 25,9±2,7	21,0±3,1 24,8±3,4	21,9±2,8	18,7±3,3 22,4±3,5
9.	Без жирова маса тіла (кг)	До лікув. Після лікув.	46,6±4,2 50,7±4,6	48,1±5,1 52,4±5,5	45,8±4,2	46,6±4,1 50,7±4,4
10.	Жирова маса тіла (кг)	До лікув. Після лікув.	19,9±4,8 14,9±4,0	24,0±9,9 <sup>*</sup> 19,0±9,1	12,4±5,0	19,5±11,1 15,0±10,4
11.	Клітинна маса тіла (кг)	До лікув. Після лікув.	31,9±3,4 37,0±3,8	30,0±4,4 35,5±4,9	31,3±4,0	26,6±4,6 31,9±4,9
12.	Основний обмін (кДж/кг/год)	До лікув. Після лікув.	4,0±0,2 <sup>*</sup> 4,8±0,2	3,4±0,3 <sup>**</sup> 4,2±4,4	4,4±0,4	3,3±0,3 <sup>**</sup> 4,1±0,3

Примітка:

1<sup>\*</sup> – різниця вірогідна в порівнянні до та після лікування (p<0,05);2<sup>\*\*</sup> – у порівнянні з контрольною групою (p<0,05);3<sup>\*</sup> – різниця вірогідна в порівнянні до та після лікування (p<0,1);4<sup>\*\*</sup> – у порівнянні з контрольною групою (p<0,1).

Одним з головних критеріїв ефективності надання лікувально-профілактичної допомоги на сьогодні є покращення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Оцінка якості життя є необхідною умовою при випробуванні нових лікарських препаратів, нових медичних технологій і методів лікування, дозволяє порівняти ефективність різних методів терапії та реабілітаційних заходів (Моргунова Т.Б., 2010).

Нами було проведено дослідження стану якості життя у обстежуваних жінок.



Враховувались показники наступних шкал опитувальника SF 36 - фізичне функціонування (PF), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RF), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VA), соціальне функціонування (SF), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE) та психічне здоров'я (MH)

Виявлено, що до початку лікування за показниками шкал PF, RF, BP, GH, VA, SF, всі групи були однорідними, виключенням стала шкала психічного здоров'я (MH), де показники 1 групи -  $46,1 \pm 9,7$  та 2 групи -  $55,9 \pm 10,0$  відрізнялись ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,1$ ) від аналогічного показника 3 (контрольної) групи -  $81,6 \pm 9,15$ . За психологічним компонентом здоров'я вже всі жінки з гіпотиреозом (1 група -  $33,0 \pm 4,2$ ; 2 група -  $37,5 \pm 4,5$ ; 4 група -  $37,6 \pm 2,7$ ) достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від здорових жінок 3 групи ( $54,2 \pm 4,7$ ). У процесі ж лікування було встановлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання цього показника у 1 групі – з  $33,0 \pm 4,2$  до  $53,1 \pm 4,7$  та у 2 групі – з  $37,5 \pm 4,5$  до  $50,2 \pm 3,4$  і відсутність достовірних відмінностей психологічного компоненту здоров'я у цих групах після лікування зі здоровими жінками ( $54,2 \pm 4,7$ ). Цей компонент здоров'я у жінок 4 групи не зазнав достовірних змін, однак перестав бути статистично відмінним від аналогічного показника здорових жінок. Тобто запропонована нами комплексна антиатерогенна, вазопротекторна та замісна гормонотерапія левотироксином суттєво покращила не лише загальний метаболізм, що було достовірно зареєстроване шляхом біоімпедансометрії, а і атерогенний спектр крові та кровопостачання яєчників, а це привело до відновлення двофазних циклів у 6 (21,4 %) жінок з субклінічним гіпотиреозом та у 2 (6,6 %) з маніфестним, при чому в процесі дослідження 4 жінки завагітніло в природньому циклі, що і стало яскравим прикладом вирішення поставленого завдання.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичного завдання, яке полягає у встановленні діагностичних критеріїв порушень репродуктивної функції у жінок зі зниженою функціональною активністю щитоподібної залози та у розробці патогенетично-обґрунтованої корекції виявлених відхилень ще на етапі передгравідарного консультування.

Субклінічний гіпотиреоз викликає порушення як на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальних зв'язків, так і на рівні місцевих судинних змін в яєчнику і матці та супроводжується збільшенням атерогенних фракцій ліпопротеїдів і зміною гідrataції тканин. Ліквідація цих проявів за рахунок використання як гормонозамісної терапії левотироксином, так і стимуляторів місцевого метаболізму ліпоєвою кислотою та актовегіном призводить до відновлення репродуктивної функції та настанням вагітності у 13,3 % жінок з субклінічним гіпотиреозом.

1. У 20,35 % жінок з ендокринним безпліддям виявлено знижену функцію ЩЗ, причому безпосередніми причинами порушень репродуктивної функції встановлено недостатність лютеїнової фази - у 41 % та ановуляторність менструального циклу - у 59 % жінок.

2. У пацієток із субклінічною формою гіпотиреозу, які мали нормальні рівні пролактину, ФСГ і ЛГ, вміст прогестерону у II фазу ( $1,5 \pm 0,6$  нмоль/л) та естрадіолу ( $114,5 \pm 60,5$  пмоль/л) в I фазу є достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) ніж у здорових жінок, а

зниження останнього показника помірно корелює зі зростанням рівня тригліцеридів ( $1,3 \pm 0,4$  ммоль/л) ( $r = -0,45$ ).

3. Дослідження взаємозв'язків тиреоїдного гомеостазу виявило, що ТТГ ( $6,21 \pm 1,70$  мМО/л) має негативні помірні кореляційні зв'язки з ЛГ ( $6,40 \pm 4,12$ ) ( $r = -0,42$ ), клітинною масою тіла ( $31,86 \pm 4,36$ ) ( $r = -0,36$ ), об'ємом загальної рідини ( $34,33 \pm 3,92$  л) ( $r = -0,37$ ). Рівні вТ<sub>4</sub> ( $18,43 \pm 16,45$  нмоль/л) корелюють з гонадотропним індексом ЛГ/ФСГ ( $r = 0,58$ ), біоелектричним височастотним опором (Zв) ( $r = 0,47$ ), показником психічного здоров'я (МН) ( $r = 0,42$ ). Помірні обернені кореляційні зв'язки між станом кровотоку в судинах яєчника (МСШ) та рівнем загального ХС ( $r = -0,37$ ) свідчать про залежність цих показників у даної групи пацієнток.

Застосування стандартної замісної монотерапії L-тироксина протягом трьох місяців у вигляді монотерапії призвело до нормалізації та достовірних змін ( $p < 0,05$ ) ТТГ з  $9,8 \pm 3,5$  мМО/л до  $2,04 \pm 0,18$  мМО/л, а основні параметри репродуктивного гомеостазу (ЛГ, ФСГ, Е<sub>2</sub>, П) та сонографічний показник товщини ендометрію, залишилися без суттєвих змін. Достовірних змін ( $p < 0,05$ ) зазнав показник перифолікулярного кровотоку - МСШ з  $11,23 \pm 0,43$  см/с до  $13,46 \pm 0,44$  см/с, що не привело до вірогідних змін овуляторної функції яєчника.

4. Найбільш чутливими критеріями до вибору патогенетично-обґрунтованої терапії у жінок з субклінічним гіпотиреозом та репродуктивними порушеннями є схильність до затримки рідини, зниження перифолікулярного кровотоку та збільшення резистентності судинної стінки з супутнім підвищенням атерогенних фракцій ліпопротеїдів, а також необхідність гормонального заміщення L-Т<sub>4</sub> з досягненням рівнів ТТГ  $1,53 \pm 0,96$  мМО/л, та за даними біоімпедансометрії - зниження величини фазового кута до  $0,48 \pm 0,03$ , і збільшення показника основного обміну до  $4,8 \pm 0,2$  кДж/кг/год.

5. Використання гормонального заміщення левотироксином у комплексі з препаратами ліпоєвої кислоти та актовегіну у жінок із субклінічними формами гіпотиреозу, приводить до статистично достовірного ( $p < 0,05$ ) збільшення кількості жінок з двофазними менструальними циклами - 21,4%, покращення психологічного компоненту якості життя ( $53,1 \pm 4,7$ ), що в 13,3% випадків призвело до настання вагітностей.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Жінки зі зниженою тиреоїдною активністю складають групу ризику відносно розвитку репродуктивних порушень у вигляді ендокринного неплоддя, тому потребують детального обстеження на предмет виявлення овуляторної дисфункції ще на доклінічному етапі.

2. Для виявлення стану гідrataції тканин та активності метаболізму при обстеженні жінок з ендокринним безпліддям, рекомендуємо використовувати дослідження біоелектричних властивостей організму (Zв, величини фазового кута та показника основного обміну).

3. У жінок з гіпотиреозом при плануванні вагітності необхідно проводити не лише загальноприйнятій ультразвуковий комплекс обстежень, а також проводити дослідження товщини і структури ендометрію, стану яєчникового кровотоку та біофізичного профілю матки.

4. Вже на етапі прегравідарного консультування жінок з безпліддям та субклінічним гіпотиреозом доцільним є призначення левотироксину (1,6–1,8 мкг/кг маси) у комплексі з препаратами ліпоєвої кислоти (Еспа-ліпон ®600 - по 1 табл/доба) та Актовегіном протягом 3 місяців.

### СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Оксюта В. М. Дослідження якості життя жінок із безпліддям на фоні гіпотиреозу / В. М. Оксюта // Вісник морфології. — 2010. — № 16(4). — С. 891-894.
2. Оксюта В. М. Стан менструальної функції у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу / В. М. Оксюта, Б. Ф. Мазорчук, А. П. Дністрянська // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2011. — № 2, Т. 15. — С. 282-284. *(Автором виконувався огляд літератури, клініко-інструментальне обстеження хворих, узагальнення та аналіз результатів, підготовка до друку)*
3. Мазорчук Б. Ф. Стан гідратації тканин у жінок з безпліддям при гіпотиреозі / Б. Ф. Мазорчук, В. М. Оксюта // Вісник наукових досліджень. — 2012. — № 4(69). — С. 100-102. *(Автором виконувався огляд літератури, клініко-інструментальне обстеження хворих, узагальнення та аналіз результатів, підготовка статті до друку)*
4. Оксюта В. М. Дослідження стану ліпідного обміну у жінок з порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом / В. М. Оксюта // Буковинський медичний вісник. — 2012. — № 4 (15). — С. 282-284.
5. Оксюта В. М. Клініко-діагностичні аспекти порушень репродуктивної функції у жінок з безпліддям на фоні гіпотиреозу / В. М. Оксюта // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2012. — № 1 (43). — С. 134-137.
6. Оксюта В. М. Корекція ліпідного обміну у жінок з порушенням репродуктивної функції та гіпотиреозом / В. М. Оксюта // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2013. — № 1(11). — С. 189-192.
7. Oksyuta V.N. Modifiche bioimpedenza donne infertili con ipotiroidismo / V.N. Oksyuta // Italian Science Review. — 2013. - Vol. 6. — P. 6-9.
8. Оксюта В.М. Стан ліпідного спектру при гіпотиреозі у безплідних жінок з різним індексом маси тіла / В. М. Оксюта // Современные направления теоретических и прикладных исследований' 2012 : междунар. науч.-практ. конф., 20-31 март. 2012 г. : сб. науч. трудов SWorld. — О., 2012. — С. 36—40.
9. Оксюта В.М. Особливості біоімпедансних показників у жінок з безпліддям при гіпотиреозі / В. М. Оксюта // Сборник научных трудов SWorld. — Т. 47. — Иваново: МАРКОВА АД, 2013. — ЦИТ: 313—0567. — С. 40-45.
10. Оксюта В.М. Порівняльна характеристика ехографічних показників матки та яєчників у жінок з порушеннями репродуктивної функції та гіпотиреозом при різних видах терапії / В. М. Оксюта // Новини наукової думки: мат. ІХ міжнар. наук.-практ. конф. — Прага, 2013 — С. 13-15.
11. Oksyuta V. Hydration of tissue in women with impaired reproductive function with

hypothyroidism / V. Oksiuta // Streszczenia dla VIII Kongres Polonii Medycznej Światowy Kongres Lekarzy Polskich. — 2013.— P. 117—118.

### АНОТАЦІЯ

**Оксиута В.М. Відновлення репродуктивної функції у жінок із безпліддям при гіпотиреозі.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2014.

У дисертації подано теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуальної проблеми гінекології та репродуктивної медицини, яка стосується вивчення впливу гіпотиреозу на стан судинного кровотоку в матці і яєчниках, ліпідного спектра крові, біоелектричних властивостей та якості життя у жінок з безпліддям, а також науково обґрунтовано підхід до ранньої діагностики і своєчасної корекції виявлених змін.

Стан тиреоїдної функції у безплідних жінок вказує на те, що жінки з безпліддям отримували недостатньо-ефективні дози препаратів левотироксину, встановлено схильність до затримки позаклітинної рідини та переважання атерогенних фракцій ліпопротеїдів, що супроводжувалися погіршенням показників кровотоку яєчників за рахунок збільшення ( $p < 0,05$ ) індексу резистентності судинних стінок.

Корекція гормонозамісної терапії левотироксином з одночасним призначенням лікувального комплексу з використанням активаторів клітинного метаболізму з гіполіпідемічним ефектом - еспаліпон 600 і вазопротектору – актовегіну призвела до нормалізації показників тиреоїдної функції. Достовірні зміни ліпідного обміну, стану яєчникового кровотоку, біоелектричних властивостей та якості життя відбулися в групі жінок з субклінічним гіпотиреозом, що супроводжувалося відновленням овуляторної функції у 21,4 % жінок, а вагітність в природному циклі настала у 13,3 % жінок.

**Ключові слова:** безпліддя, гіпотиреоз, ліпіди, біоімпеданс, доплерографія, якість життя.

### АННОТАЦИЯ

**Оксиута В.М. Восстановление репродуктивной функции у женщин с бесплодием и гипотиреозом.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий государственный медицинский университет имени Н. И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2014.

В диссертации представлено теоретическое обоснование и предложено новое решение актуальной проблемы гинекологии и репродуктивной медицины, которая касается изучения влияния гипофункции щитовидной железы на состояние сосудистого кровотока в матке и яичниках, липидного спектра крови, биоэлектрических свойств организма и качества жизни у женщин с бесплодием, а также научно обосновано подход к ранней диагностике и своевременной коррекции обнаруженных изменений.

Проведено клиничко-статистический ретроспективный анализ медицинской

документации у 740 женщин бесплодием. Установлено, что бесплодие связанное с эндокринным фактором отмечается у 285(38,5 %) женщин, трубно-перитонеальное бесплодие у 153(20,7 %) женщин, маточного происхождения – у 7(0,9 %), цервикального происхождения- у 35(4,7%) и у 260(35,1 %) женщин с неуточнёнными и другими факторами. После углубленного изучения данных клинико-лабораторных показателей у женщин с эндокринным бесплодием, было отобрано 58 женщин, которые имели признаки сниженной функциональной активности щитовидной железы и находились на учете у эндокринолога по поводу гипотиреоза. Из них 28 имели признаки субклинического - 1 группа, и 30 манифестного гипотиреоза разных степеней сложности – 2 группа. В контрольную группу вошли 38 женщин без признаков соматической и гинекологической патологии, группу сравнения составили 30 женщин с манифестными формами гипотиреоза без нарушений репродуктивной функции.

Данные ретроспективного анализа у женщин с бесплодием на фоне гипотиреоза показали, что менархе у этих женщин отмечалось на 0,8 года позже чему здоровых, а нарушения менструальной функции проявлялись в виде гипоменструального синдрома и нарушения регулярности менструаций.

Данные тироидной функции у бесплодных женщин показали на то, что уровень ТТГ и свободного Т<sub>4</sub> в 1 группе составил 6,2±1,7 мМО/л и 15,4±2,3 нмоль/л, 2 группы - 13,7±4,3 мМО/л и 8,0±1,0 нмоль/л соответственно, то есть выявлено, что женщины с бесплодием получали недостаточно-эффективные дозы препаратов левотироксина. Это заключение было подтверждено на основании биоимпедансометрии, показатель основного обмена у этих женщин имел следующие величины: 1 группа - 4,0±0,2 кДж/кг/ч, 2 группа - 3,4±0,3 кДж/кг/ч, 3 группа(контроль) - 4,4±0,4 кДж/кг/ч, а показатели активного сопротивления тканей (1,59±0,09 кОм и 1,42±0,09 кОм) указывают на избыток внеклеточной жидкости у женщин этих групп. Однако при перерасчете абсолютных величин - существенной разницы в объемах установлено не было, а указанные факты показывают на то, что существует предрасположенность к задержке внеклеточной жидкости.

Состояние липидного спектра крови указывает на преобладание атерогенных фракций липопротеидов у женщин с бесплодием и манифестным гипотиреозом. Показанные изменения сопровождались ухудшением показателей сосудистого кровотока яичников за счет увеличения ( $p<0,05$ ) индекса резистентности сосудистых стенок.

Учитывая полученные данные клинических, лабораторных и инструментальных изменений тироидного гомеостаза, липидного статуса, показателей метаболизма, а также доплерометрических данных яичникового и маточного кровотока у женщин с бесплодием и гипотиреозом считали необходимым проведение коррекции гормонозаместительной терапии левотироксином с одновременным назначением лечебного комплекса с использованием активаторов клеточного метаболизма с гипополипидемическим эффектом - Эспалипон 600 и вазопротектора - Актовегина.

Эффективность предложенного и использованного комплекса диагностических и лечебных мероприятий у женщин с бесплодием и гипотиреозом привела к нормализации клинико-лабораторных показателей тироидной функции у всех обследованных. Однако достоверных изменений липидного обмена, состояния

яичникового кровотока, биоэлектрических свойств и качества жизни было достигнуто в группе женщин из субклиническим гипотиреозом, что сопровождалось восстановлением овуляторной функции у 21,4% женщин, а беременность наступила у 13,3% женщин в естественном цикле.

**Ключевые слова:** бесплодие, гипотиреоз, липиды, биоимпеданс, доплерография, качество жизни.

## ANNOTATION

**Oksyuta V.M. Recovery of reproductive function in women with infertility in hypothyroidism.** – As Manuscript.

Dissertation for earning the degree of Candidate of Medical Sciences, specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Pirogov Vinnitsa National Medical University, MH of Ukraine, Vinnitsa, 2014.

The thesis presents a theoretical study and proposes a new solution of actual problems of gynecology and reproductive medicine, which deals with the study of the influence of hypothyroidism on the state of the vascular blood flow in the uterus and ovaries, lipid profile, bioelectric properties and quality of life in women with infertility and scientifically sound approach to early diagnosis and prompt correction of changes.

Thyroid function data in infertile women showed that infertile women received insufficiently effective doses of Levothyroxine, Established tendency to delay the extracellular fluid and prevalence of atherogenic lipoprotein fractions, accompanied by deterioration of ovarian blood flow by increasing ( $P < 0.05$ ) vascular resistance index.

Correction hormone replacement therapy with Levothyroxine with simultaneous administration of therapeutic complex with cellular metabolism activators with hypolipidemic effect – Espa-Lipon 600 and vasoprotector – Actovegin use led to normalization of thyroid function. changes of lipid metabolism, ovarian blood circulation condition, bioelectrical features and life quality were reached in the group of women with subclinical hypothyroidism, which was accompanied by ovulation function renewal in 21,4% of women and the pregnancy in natural cycle become in 13,3% of women.

**Keywords:** infertility, hypothyroidism, lipids, bioimpedans, doppler, quality of life.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БІА	- біоімпедансний аналіз
БМТ	- безжирова маса тканин
ВКР	- внутріклітинна рідина
вТ <sub>4</sub>	- вільний тироксин
ДРТ	- допоміжні репродуктивні технології
Е <sub>2</sub>	- естрадіол
ЖМТ	- жирова маса тіла
ЗРО	- загальна рідина організму
ІР	- індекс резистентності
КМТ	- клітинна маса тіла
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
МСШ	- максимальна систолічна швидкість
ОО	- основний обмін
П	- прогестерон
ПКР	- позаклітинна рідина
ПРЛ	- пролактин
Т <sub>3</sub>	- трийодтиронін
Т <sub>4</sub>	- тироксин
ТГ	- тригліцериди
ТТГ	- тиреотропний гормон
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ХС ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЩЗ	- щитоподібна залоза

---

Підписано до друку 21.02.2014 р. Замовл. №082.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

