

## ПРОГНОЗУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ПРИЗВОДЯТЬ ДО НЕСПРИЯТЛИВОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОГНОЗУ У ЖІНОК МОЛОДОГО ВІКУ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

©Н. В. Пасечко, В. М. Кульчінська

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

**РЕЗЮМЕ.** Умови сучасного суспільства вимагають створення чіткого діагностичного алгоритму, який дозволить швидко та точно виявляти жінок високих груп ризику виникнення та прогресування гормональних порушень на тлі автоімунного тиреоїдиту, які будуть впливати на несприятливий репродуктивний прогноз.

**Метою** було розробити математичну модель прогнозування гормональних порушень у жінок репродуктивного віку на тлі автоімунного тиреоїдиту, які сприяють негативному репродуктивному прогнозу.

**Матеріал і методи.** Нами обстежено 147 жінок репродуктивного віку (середній вік  $33 \pm 1,87$  р.) з автоімунним тиреоїдитом. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Для побудови прогностичної моделі гормональних порушень у жінок з автоімунним тиреоїдитом використовували множинний регресійний аналіз. Для статистичної обробки використовували статистичний пакет Statistica 10.0 і табличний редактор Microsoft Excel 2007.

**Результати.** Було виділено 11 достовірних факторів, до яких увійшли: вік, ТТГ, АТПО, АТТГ, 25(OH)D, АМГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, статус куріння, тривожний і депресивний синдроми, для прогнозування гормональних порушень при автоімунному тиреоїдиті, які сприяють несприятливому репродуктивному прогнозу у молодих жінок, та побудовано математичну модель, гістограму залишкових відхилень та діаграму розсіювання залишків.

**Висновки.** Розроблена модель прогнозування гормональних порушень при автоімунному тиреоїдиті, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу, є якісною та інформативною. Використання даної моделі у клінічній практиці дозволить вчасно виділити групу жінок із високим ризиком прогресування гормональних порушень на тлі захворювання, які негативно впливають на репродуктивну здатність.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** непліддя; прогнозування; автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; математична модель; 25(OH)D; репродуктивний вік.

**Вступ.** Непліддя залишається однією з найважливіших медичних і соціальних проблем [1, 2]. Згідно з даними ВООЗ, 15–20 % сімей в усьому світі страждають на безплідність, в Україні це близько 120–150 тисяч подружніх пар [3].

У структурі ендокринного фактора безплідності вагоме місце належить патології щитоподібної залози. Згідно з даними літературних джерел, визначне місце серед різних варіантів тиреоїдної дисфункції у жінок репродуктивного віку належить автоімунному тиреоїдиту, що є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу [4, 5].

Основним патогенетичним аспектом гіпотиреозу є нестача тиреоїдних гормонів, яка сприяє порушенню енергетичного обміну. Як наслідок метаболічних змін виникають порушення функціонування різних органів і систем, у тому числі розвиваються клінічні прояви дисфункції репродуктивної системи. Специфічний зв'язок репродуктивної системи та системи гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ підтверджують зміни функціональної активності ЩЗ протягом статевого дозрівання, різних фаз оваріально-менструального циклу, в період вагітності та в клімактеричний період. Утворення органоспецифічних тиреоїдних антитіл у жінок з еутиреозом сприяє руйнуванню тиреоцитів та розвитку спочатку субклінічного, а потім і маніфестного

гіпотиреозу, що належить до ендокринних факторів безпліддя [6, 7].

Саме тому важливо своєчасно виявляти найвпливовіші фактори ризику автоімунного тиреоїдиту, щоб запобігти впливу на репродуктивну функцію жінки.

**Метою нашої роботи** було розробити математичну модель прогнозування гормональних порушень у жінок репродуктивного віку на тлі автоімунного тиреоїдиту, які сприяють негативному репродуктивному прогнозу.

**Матеріал і методи дослідження.** Нами обстежено 147 жінок репродуктивного віку з автоімунним тиреоїдитом, які перебували на амбулаторному лікуванні в ендокринолога впродовж 2019–2022 років у медичному центрі «Панакея» (Договір про співробітництво №10/11-20). Середній вік обстежуваних жінок перебував у межах  $33 \pm 1,87$ . Серед 147 обстежених нами жінок, 48 із них були із АІТ та еутиреозом, 49 жінок із АІТ та субклінічним гіпотиреозом, 50 жінок із АІТ та маніфестним гіпотиреозом. Усім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз автоімунного тиреоїдиту встановлювали на основі наявності 2 із 3 критеріїв: підвищеного рівня ТТГ, підвищеного принаймні вдвічі титру антитіл до ТПО та ТГ і даних ультразвукової діагностики щитоподібної залози (ЩЗ). Також обстежува-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення ним жінкам було проведено визначення рівня тривожних та депресивних ознак за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS).

Для побудови прогностичної моделі гормональних порушень у жінок з автоімунним тиреоїдитом використовували множинний регресійний аналіз. Статистична обробка здійснювалась за допомогою статистичного пакету Statistica 10.0 і табличного редактора Microsoft Excel 2007.

Прогностичну модель ПРГПАТ побудували застосувавши множинний регресійний аналіз. Для

оцінки якості регресійної моделі були проаналізовані залишкові відхилення, зокрема створена їх гістограма. Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання.

**Результати й обговорення.** Серед 147 обстежених пацієнок 48 були із АІТ та еутиреозом, 49 – з АІТ та субклінічним гіпотиреозом, 50 – з АІТ та маніфестним гіпотиреозом. Результати тиреоїдного статусу в обстежених жінок подано у таблиці 1.

Таблиця 1. Тиреоїдний статус обстежених пацієнок

Показник	I група пацієнок АІТ+еутиреоз (n=48)	II група пацієнок АІТ+СКГ (n=49)	III група пацієнок АІТ+ГТ (n=50)
ТТГ, мМО/мл	1,78±0,43	3,48±0,48	7,02±1,50
Т4в, нмоль/л	15,83±2,71	12,64±1,57	10,84±0,79
Т3в, нмоль/л	3,36±0,38	3,19±0,28	3,04±0,54
АТПО, МО/мл	371,54±199,08	739,53±206,93	940,62±476,41
АТТГ, МО/мл	313,02±143,76	721,98±139,35	812,57±99,42

Щоб побудувати математичну модель прогнозування гормональних порушень у жінок з автоімунним тиреоїдитом ми відібрали ймовірні чинники (різноманітні кількісні та якісні фактори), які, на нашу думку, впливають на прогресування автоімунного тиреоїдиту. До кількісних факторів ми віднесли вік, антропометричні параметри (обвід стегон, талії, зріст, маса тіла, ІМТ), важливі клініко-лабораторні показники: ТТГ, Т3в, Т4в, АТПО, АТТГ, 25(ОН)D, АМГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, Естрадіол, Прогестерон, Пролактин, ФСГ, ЛГ, а також наявність тривожного або депресивного синдрому згідно з даними анкетування пацієнтів, вираженого в балах. Якісні фактори, такі як працездатність, куріння, шкідливі умови праці, часті респіраторні захворювання в анамнезі, спадкова схильність виражали у числових балах. На наступному етапі побудови логістичної регресії проводили відбір потенційних предикторів та імовірних чинників, параметри яких, за результатами статистичного кореляційного аналізу, могли б впливати на прогнозування гормональних порушень, які призводять до несприятливого репродуктивного прогнозу в досліджуваній категорії жінок.

Було виділено 11 достовірних факторів, до яких увійшли вік, ТТГ, АТПО, АТТГ, 25(ОН)D, АМГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, куріння, тривожний і депресивний синдроми, для прогнозування гормональних порушень при автоімунному тиреоїдиті, які сприяють поганому репродуктивному прогнозу в молодих жінок.

На основі отриманих результатів була побудована математична модель для визначення коефіцієнта ризику гормональних порушень при ав-

тоімунному тиреоїдиті, які сприяють негативному репродуктивному прогнозу:

$$\text{ПРГПАТ} = \text{ВІК} * 0,1126 + \text{ТТГ} * 0,7729 + \text{АТПО} * 0,0181 + \text{АТТГ} * 0,01 + 25(\text{ОН})\text{D} * 0,6009 - \text{АМГ} * 10,9780 + \text{ЛПНЩ} * 9,1992 - \text{ЛПВЩ} * 2,5666 + \text{Тютюн} * 1,1672 + \text{Трив\_синд} * 0,1526 + \text{Деп\_синд} * 0,3377 + 18,0570.$$

Аналіз якості регресійної моделі ґрунтувався на аналізі залишків. Як видно із отриманої гістограми, залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків (рис.1) [1].

Дисперсія розсіювання залишків не має визначеної системи точності положень точок на всьому діапазоні значень змінних (рис. 2). Аналіз отриманої регресійної моделі свідчить про відсутність залежності залишків від прогнозованих величин ризику *гормональних порушень*.

Отже, отримана модель прогнозування ризику гормональних порушень, які сприяють негативному репродуктивному прогнозу, є якісною та адекватною.

Умови сучасного суспільства вимагають створення чіткого діагностичного алгоритму, який дозволить швидко та точно виявляти жінок високих груп ризику виникнення та прогресування гормональних порушень на тлі автоімунного тиреоїдиту, які будуть впливати на несприятливий репродуктивний прогноз.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів. Математична модель, створена вченими Marcela Salazar-Viedma et al., включала три динамічні параметри, які можуть

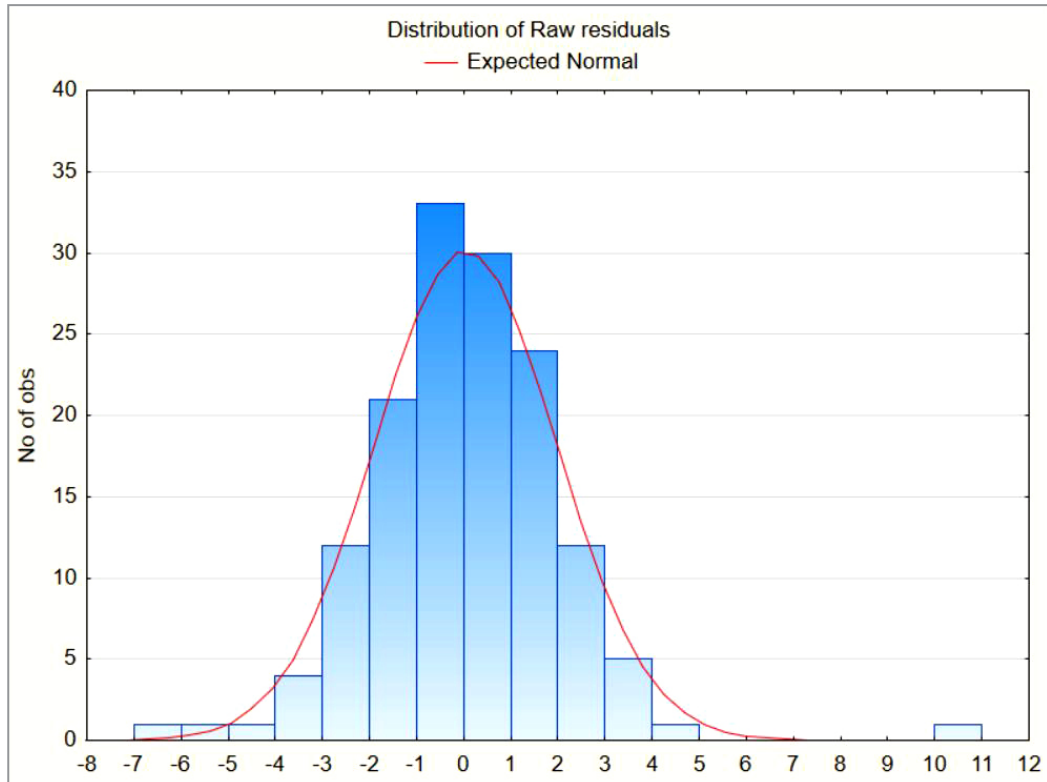


Рис. 1. Гістограма залишкових відхилень багаторфакторної регресійної моделі прогнозування ризику гормональних порушень при аутоімунному тиреоїдиті.

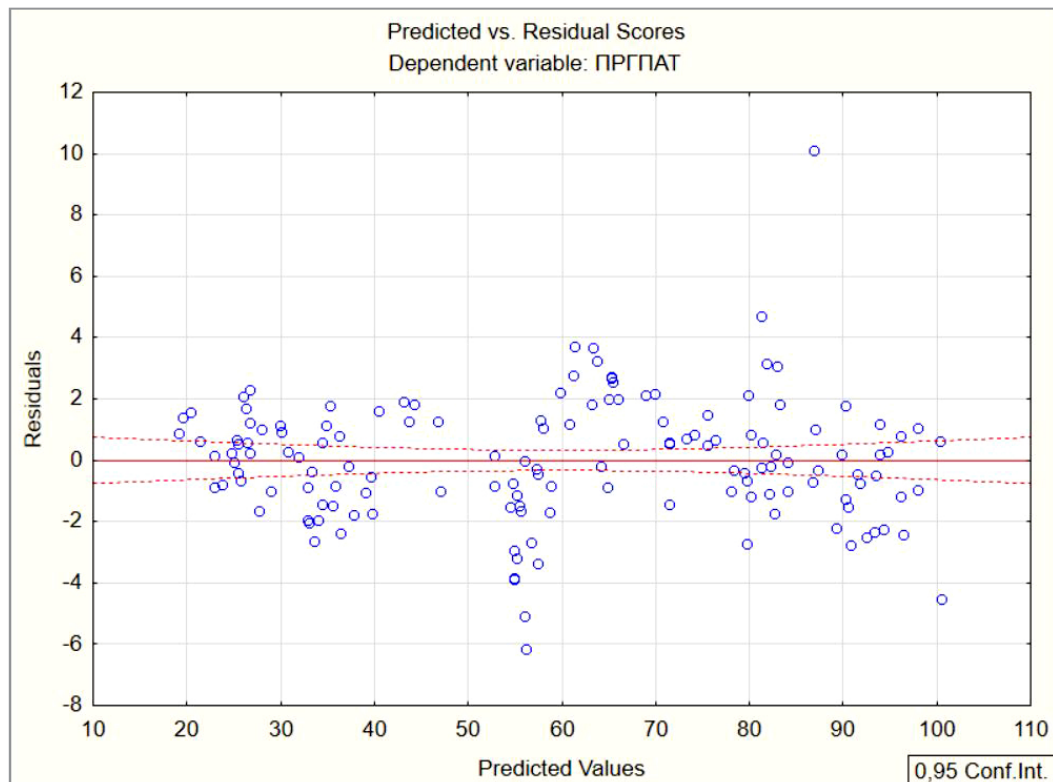


Рис. 2. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багаторфакторної регресійної моделі прогнозування гормональних порушень, які сприяють негативному репродуктивному прогнозу.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення впливати на хворобу Хашимото: 1) процес проліферації ТН лімфоцитів ТН1 та ТН17; 2) зміна мікробіоти кишечника; 3) апоптоз тиреоїдних епітеліальних клітин (тиреоцитів). У цій моделі було виявлено, що лімфоцити ТН1 і ТН17 можуть підвищувати активність імунних клітин, безпосередньо активувати ефекторні клітини та опосередковано викликати апоптоз здорових тиреоцитів. Так само модель показує підвищення активності лімфоцитів ТН17 при дисбалансі кишкової мікробіоти. Нарешті, численні результати підкреслюють активність ТН1, ТН17 і бактеріальний баланс кишкової мікробіоти, як важливі фактори для розвитку захворювання на тиреоїдит Хашимото. Ця модель спрямована на визначення осіб, які можуть захворіти на тиреоїдит Хашимото [8].

Інша математична модель вчених Boya Yang et al. дозволяє оцінити індивідуальні значення параметрів, щоб передбачити динамічну поведінку концентрацій ТТГ і Т4в у пацієнта з гіпотиреозом за даними кількох ранніх візитів. Уніфікована модель здатна описати регуляцію ТТГ і Т4в у пацієнтів із еутиреозом, тиреоїдитом Хашимото та хворобою Грейвса відповідно [9].

Інша модель, авторами якої є Balamurugan Pandiyan et al., може дати розуміння наслідків наявності позитивних титрів антитиреоїдних антитіл у крові. Наприклад, препарат левотироксин можна цілеспрямовано призначати конкретному

пацієнту, щоб рівні ТТГ і вільного Т4 підтримувалися в межах норми, що, у свою чергу, може бути профілактикою інших негативних наслідків гіпотиреозу [10].

Отже, удосконалення математичних моделей та створення нових на сьогодні є сучасним напрямком медицини, який поліпшує діагностику патологічних станів, їх вплив на інші органи та системи, що, в свою чергу, дозволяє своєчасно застосовувати лікувально-профілактичні заходи.

**Висновки.** Розроблена модель прогнозування гормональних порушень при автоімунному тиреоїдиті, що призводить до несприятливого репродуктивного прогнозу, є якісною та інформативною. Використання даної моделі у клінічній практиці дозволить вчасно виділити групу жінок із високим ризиком прогресування гормональних порушень на тлі захворювання, які негативно впливають на репродуктивну здатність. Це дає можливість вчасно застосовувати лікувальну тактику, яка б допомогла позитивно впливати на репродуктивний прогноз у категорії молодих жінок.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується розробити медичний калькулятор, побудований на основі важливих показників при автоімунному тиреоїдиті, які найбільше впливають на ризики невиношування вагітності та за допомогою якого можна розробити диференційований підхід до лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології України – 25 років успіху / О. М. Юзько : збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – № 2 (38). – С. 393–395.
2. Дорофєєва У. С. Сучасні погляди на непліддя жінок старшого репродуктивного віку (огляд літератури) / У. С. Дорофєєва, О. Г. Бойчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2020. – № 1. – С. 74–79.
3. Феськов В. О. Сучасні підходи до лікування безпліддя у жінок, хворих на ендометріоз яєчників, з використанням екстракорпорального запліднення / В. О. Феськов // Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science". – 2017. – № 7 (15). – С. 39–43. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.107739
4. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природнього планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій / Н. В. Пасечко, В. М. Кульчинська, Л. В. Наумова [та ін.] // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2020. – № 4 (72). – С. 70–77. DOI: 10.30978/CEES-2020-4-70
5. Пасечко Н. В. Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні? / Н. В. Пасечко, В. М. Кульчинська, Л. В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2020. – № 6 (16). – С. 41–48. DOI: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385.
6. Бачинська І. В. Становлення менструальної функції та гормональний гомеостаз дівчат-підлітків, хворих на автоімунний тиреоїдит / І. В. Бачинська // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 5. – С. 60–64. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64.
7. Krassas G. E. Thyroid function and human reproductive health / G. E. Krassas, K. Poppe, D. Glinde // Endocr. Rev. – 2010. – No. 31 (5). – P. 702–755. DOI: 10.1210/er.2009-0041.
8. Simulation Model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease / Marcela Salazar-Viedma, Juan Gabriel Vergaño-Salazar, Luis Pastenes, and Vivian D'Afonseca // Endocrinology. – 2021. – Vol. 162 (12). DOI: 10.1210/ebob190.
9. A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders / Boya Yang, Xi Tang, Michael J. Haller, Desmond A. Schatz, Libin Rong // Journal of Theoretical Biology. – 2021. – Vol. 528. DOI: 10.1016/j.jtbi.2021.110853.
10. Pandiyan Balamurugan Mathematical Modeling of Thyroid Size and Hypothyroidism in Hashimoto's Thyroiditis / Balamurugan Pandiyan // Goiter. Causes and Treatment. – 2019. DOI: 10.5772/intechopen.90481.



REFERENCES

1. Yuzko, O.M. (2016). Dopomizhni reproduktyvni tekhnologii Ukrainy – 25 rokiv uspihku [Assisted reproductive technologies of Ukraine - 25 years of success]. *Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy – Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 2(38), 393-395 [in Ukrainian].
2. Dorofieieva, U.S., & Boichuk, O.H. (2020). Suchasni pohliady na nepliddia zhinok starshoho reproduktyvnoho viku (ohliad literatury) [Modern views on infertility of women of older reproductive age (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 74-79. ISSN 2411 4944 [in Ukrainian].
3. Feskov, V.O. (2017). Suchasni pidkhody do likuvania bezpliddia u zhinok, khvorykh na endometrioz yaiechnykh, z vykorystanniam ekstrakorporalnoho zaplidsnennia [Modern approaches to the treatment of infertility in women with ovarian endometriosis, using in vitro fertilization]. *Scientific Journal "ScienceRise: Medical Science"*, 7(15), 39-43. DOI: 10.15587/2519-4798.2017.107739 [in Ukrainian].
4. Pasyechko, N.V., Kulchynska, V.M., Naumova, L.V., Krytskyi, T.I., & Yevstratieva, Yu.V. (2020). Subklinichniy hipotyreozy u zhinok na etapi pryrodnoho planuvannia vahitnosti ta iz vykorystanniam dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnologii [Subclinical hypothyroidism in women at the stage of natural pregnancy planning and with the use of assisted reproductive technologies]. *Klinichna endokrynologhiia ta endokrynna khirurgiia – Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 4(72), 70-77. DOI: 10.30978/CEES-2020-4-70 [in Ukrainian].
5. Pasyechko, N.V., Kulchynska, V.M., & Naumova, L.V. (2020). Subklinichnyy hipotyreozy u vahitnykh v yododeficytnomu rehioni: likuvaty chy ni? [Subclinical hypothyroidism in pregnant women in an iodine-deficient region: to treat or not?]. *Mizhnarodnyy endokrynologichnyy zhurnal – International Journal of Endocrinology*, 6(16), 41-48. DOI: 10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385 [in Ukrainian].
6. Bachynska, I.V. (2016). Stanovlennia menstrualnoi funktsii ta hormonalnyi homeostaz divchat-pidlitkiv, khvorykh na avtoimunnyi tyreoidyt [Development of menstrual function and hormonal homeostasis in adolescent girls with autoimmune thyroiditis]. *Reproduktyvnaia endokrinologhiia – Reproductive Endocrinology*, 5, 60-64. DOI: 10.18370/2309-4117.2016.31.60-64 [in Ukrainian].
7. Krassas, G.E., Poppe, K., & Glinioer, D. (2010). Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.*, 31(5), 702-755. DOI: 10.1210/er.2009-0041.
8. Marcela Salazar-Viedma, Juan Gabriel Vergaño-Salazar, Luis Pastenes, & Vivian D'Afonseca (2021). Simulation Model for Hashimoto Autoimmune Thyroiditis Disease. *Endocrinology*, 162(12). DOI: 10.1210/endocr/bqab190.
9. Boya, Yang, X, Tang, Haller Michael J., Desmond, A. Schatz, Libin, Rong (2021). A unified mathematical model of thyroid hormone regulation and implication for personalized treatment of thyroid disorders. *Journal of Theoretical Biology*, 528. DOI: 10.1016/j.jtbi.2021.110853.
10. Balamurugan, Pandiyan. (2019). Mathematical Modeling of Thyroid Size and Hypothyroidism in Hashimoto's Thyroiditis. *Goiter. Causes and Treatment*. DOI: 10.5772/intechopen.90481.

## PREDICTION OF HORMONAL DISORDERS LEADING TO ADVERSE REPRODUCTIVE PROGNOSIS IN YOUNG WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

©N. V. Pasyechko, V. M. Kulchynska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** The conditions of modern society require the creation of a clear diagnostic algorithm that will allow to quickly and accurately identify women of high risk groups for the occurrence and progression of hormonal disorders against the background of autoimmune thyroiditis, which will affect the unfavorable reproductive prognosis.

**The aim** – to create a mathematical model for predicting hormonal disorders in women of reproductive age against the background of autoimmune thyroiditis, which contribute to a negative reproductive prognosis.

**Material and Methods.** We examined 147 women of reproductive age (average age  $33 \pm 1.87$ ) with autoimmune thyroiditis. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination. Multiple regression analysis was used to construct a prognostic model of hormonal disturbances in women with autoimmune thyroiditis. The statistical package Statistica 10.0 and the spreadsheet editor Microsoft Excel 2007 were used for statistical processing.

**Results.** 11 reliable factors were identified, which included: age, TSH, ATPO, ATTH, 25(OH)D, AMH, LDL, HDL, smoking, anxiety and depressive syndrome, for predicting hormonal disorders in autoimmune thyroiditis, which contribute to an unfavorable reproductive prognosis in young women, and a mathematical model, a histogram of residual deviations, and a scatter diagram of the residuals were constructed.

**Conclusions.** The mathematical model for predicting hormonal disorders in autoimmune thyroiditis, which leads to an unfavorable reproductive prognosis, is qualitative and informative. The use of this model in clinical practice will allow timely identification of a group of women with a high risk of progression of hormonal disorders against the background of a disease that negatively affects reproductive function.

**KEY WORDS:** infertility; prognosis; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; mathematical model; 25(OH)D; reproductive age.

Отримано 22.05.2023

Електронна адреса для листування: kulchynska@tdmu.edu.ua