

ДИСТИРЕОЗ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ВТОРИННОЇ АМЕНОРЕЇ В ДІВЧАТ, ЯКІ МЕШКАЮТЬ В УМОВАХ СЛАБКОГО ЙОДОДЕФІЦИТУ

С.І. Турчина, Т.А. Начетова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків НАМН України», м. Харків

Резюме

У статті висвітлено нові дані про вплив тиреоїдної дисфункції на формування вторинної аменореї в дівчат-підлітків, які тривалий час мешкають в умовах слабкого йододефіциту. Комплексне обстеження 68 дівчат віком від 14 до 17 років із вторинною аменореєю з проведенням ультразвукового дослідження щитоподібної залози та визначенням концентрації тиреотропіну, вільних фракцій тиреоїдних гормонів у крові та розрахунком їх співвідношень дозволило встановити формування дистиреозу, характер якого залежав від наявності супутньої тиреопатії (дифузного нетоксичного зоба). Обґрунтовано необхідність застосування фармакологічних препаратів калію йодиду з лікувальною та профілактичною метою.

Ключові слова

Дівчата-підлітки, щитоподібна залоза, тиреоїдний статус, вторинна аменорея.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язку між тиреоїдною та статевими системами, питання визначення особливостей стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи при тиреопатіях, з одного боку, та функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) в осіб із патологією статевої системи — з іншого, залишаються актуальними й натеper [1-4].

Доведено безпосередній вплив гормонів ЩЗ на жіночі репродуктивні органи [5].

Так, визначено наявність рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) і трийодтироніну (T_3) в яєчнику, що свідчить про можливість прямого впливу тиреоїдної дисфункції на стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла [6]. Встановлено, що тиреоїдні гормони діють односпрямовано з фолікулостимулюючим гормоном (ФСГ), стимулюючи функцію гранульозних клітин, секрецію прогестерону й естрадіолу жовтим тілом, впливають на здатність ооцитів до запліднення, якість і життєздатність ембріонів [4, 7-9]. Визначено вплив

© С.І. Турчина, Т.А. Начетова



тиреїдної дисфункції на синтез секстероїд-зв'язуючого глобуліну та його зміни за умов зменшення або збільшення вмісту тиреоїдних гормонів [10]. Таким чином, дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів усередині клітин-мішеней гіпоталамуса і гіпофіза, порушувати механізм позитивних і негативних зворотних зв'язків та призводити до порушень менструальної і репродуктивної функцій у хворих із тиреопатіями [11].

На сьогодні не викликає сумнівів значущість тиреопатій у формуванні неплідності, невиношуванні вагітності, галактореї, ановуляції, гіпоменструального синдрому та аменореї, патологічного клімаксу. Найчастіше порушення репродуктивної системи діагностують при формуванні маніфестного тиреотоксикозу або гіпотиреозу [12]. Також доведено, що навіть за умов відсутності явних клініко-гормональних ознак тиреоїдної дисфункції субклінічний гіпотиреоз (СГ) може стати причиною порушень менструального циклу та безпліддя [13]. У жінок у стані із СГ спостерігається високий ризик невиношування вагітності, порушень розвитку плода та акушерських ускладнень [14].

На жаль, у гінекологічній практиці не завжди приділяють належну увагу поглибленому визначенню функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. У багатьох випадках порушення менструальної функції та гіперпластичні процеси ендометрія, які супроводжуються ациклічними матковими кровотечами на тлі підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і нормального або незначно зниженого рівня ФСГ, розцінюють як синдром полікістозних яєчників та не діагностують патологію ЩЗ [15]. Означене може призводити до неадекватної тактики лікування і, як наслідок, — до відсутності ефекту від призначеної терапії [16]. Висловлюється думка про необхідність проведення ультразвукового дослідження (УЗД) ЩЗ, визначення усіх показників тиреоїдного профілю та напруженості антитиреоїдного аутоімунітету в жінок із порушеннями репродуктивної системи, а не обмежуватися вивченням тільки рівня ТТГ, який не завжди об'єктивно віддзеркалює стан тиреоїдної системи.

Саме це визначило актуальність дослідження, присвяченого вивчен-

ню ролі тиреоїдної дисфункції у формуванні вторинної аменореї (ВА) в дівчат-підлітків.

Мета дослідження — визначити стан тиреоїдної системи в дівчат із вторинною аменореєю з урахуванням наявності в них тиреопатій.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 68 дівчат віком від 14 до 17 років із ВА, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту в м. Харкові та Харківській області. Обстеження передбачало проведення УЗД ЩЗ та визначення функціонального стану гіпофізарно-тиреоїдної системи. При проведенні УЗД оцінювали структуру та розмір ЩЗ за допомогою ультразвукового сканера SLE-101 РС лінійним датчиком 51 мм із частотою 7,5 МГц. Об'єм ЩЗ оцінювали згідно з нормативами, що запропоновані ВООЗ (2001), відповідно до площі поверхні тіла дитини, яка обстежується [17]. У крові визначали концентрації ТТГ, вільних фракцій тиреоїдних гормонів (тироксину — fT_4 і трийодтироніну — fT_3) методом імуноферментного аналізу на фотометрі Humareader (Німеччина) за допомогою комерційних наборів фірми «Алкор Біо» (Санкт-Петербург). Також розраховували співвідношення ТТГ/ fT_4 , ум. од. та fT_3/fT_4 , ум. од.

Контрольні показники тиреоїдного профілю розраховано при обстеженні здорових однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ (за нормативами ВООЗ 2003 р.), гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертату. Частотний розподіл показників у контрольній групі дозволив провести якісну оцінку отриманих результатів та визначити оптимальні значення (25-75 перцентилів), нормально високі (в діапазоні від 75 до 90 перцентилів), нормально знижені (в діапазоні від 25 до 10 перцентилів), високі (понад 90 перцентилів), знижені (менше за 10 перцентилів) — табл. 1.

Таблиця 1

Якісна оцінка показників тиреоїдного статусу в підлітків

Показник	Рівень показників				
	знижений	нормально знижений	оптимальний	нормально високий	високий
ТТГ, мМО/л	<0,60	<1,20-0,60	1,20-2,50	>2,50-4,00	>4,00
fT_4 , пмоль/л	<11,00	<13,80-11,0	13,80-17,80	>17,80-22,00	>22,00
fT_3 , пмоль/л	<2,80	<3,40-2,80	3,40-4,80	>4,80-6,10	>6,10
fT_3/fT_4 , ум. од.	<0,18	<0,22-0,18	0,22-0,30	>0,30-0,53	>0,53
ТТГ/ fT_4 , ум. од.	<0,04	<0,08-0,04	0,08-0,19	>0,19-0,29	>0,29

При визначенні функціонального стану ЩЗ звертали увагу як на рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів, так і на їх співвідношення, що дозволило об'єктивізувати діагностику тиреоїдної дисфункції в підлітковому віці. Еутиреоїдний стан діагностували при оптимальному рівні ТТГ (1,2-2,5 мМО/л) та співвідношенні ТТГ/Т₄ до 0,19 ум. од., мінімальну тиреоїдну недостатність (МТН) — при ТТГ від 2,5 до 4,0 мМО/л та ТТГ/Т₄ — від 0,19 до 0,29 ум. од., субклінічний гіпотиреоз — при ТТГ від 4,0 до 10,0 мМО/л та ТТГ/Т₄ — більше ніж 0,29 ум. од., маніфестний гіпотиреоз — при підвищенні ТТГ понад 10 мМО/л і зниженні Т₄ [18].

Антитілоутворююча активність оцінювалась за показниками антитіл до тиреопероксидази (АТ ТПО) і тиреоглобуліну (АТ ТГ), які визначались імуноферментним методом за допомогою наборів науково-виробничої лабораторії «Гранум» (Харків). Позитивним тест на наявність антитіл вважався при рівні АТ ТПО вище ніж 30 МО/л, АТ ТГ — вище ніж 100 МО/л.

Діагноз «дифузний нетоксичний зоб» було встановлено відповідно до Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча ендокринологія» [17].

Дівчата з ВА становили основну групу. Залежно від наявності тиреопатії, а саме дифузного нетоксичного зоба (ДНЗ), пацієнток основної групи розподілено на дві підгрупи:

1-а підгрупа — дівчата з ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (n=39);

2-а підгрупа — дівчата з ВА та ДНЗ (n=29).

Контрольну групу становили 78 дівчат-однолітків із нормальним об'ємом ЩЗ, гармонійним фізичним розвитком та нормальною менструальною функцією.

Результати обстеження об'єднано в електронний банк даних, їх математична обробка була проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17.0, Microsoft Excel-2007. Статистичний аналіз припускав оцінку нормальності розподілу змінних, які вивчалися з використанням тесту Колмогорова — Смирнова. Враховуючи відсутність нормального розподілу даних, наведено показники медіани та квартилів (Me; Lq-Uq). Для оцінки вірогідності відмінностей використовувались непараметричні методи — критерії Уїлкоксона — Манна — Уїтні або критерій Крускала — Уолліса. Значущість розходжень відсотків оцінювалася за методом кутового перетворення

Фішера. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався за 0,05.

Результати та їх обговорення

Вивчення основних показників тиреоїдного гормонального профілю в дівчат із вторинною аменореєю дозволило встановити, що в пацієнток 1-ї підгрупи рівень ТТГ та співвідношення ТТГ/Т₄ був вірогідно більшим, ніж у контролі. У дівчат 2-ї підгрупи визначали вірогідне збільшення рівня ТТГ на тлі зменшення показників вільних фракцій тиреоїдних гормонів та підвищення співвідношення ТТГ/Т₄. Також встановлено, що в дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (1-а підгрупа) реєстрували більш високий рівень ТТГ та значення співвідношення ТТГ/Т₄, ніж у дівчат із ВА та ДНЗ (2-а підгрупа), у яких рівень ТТГ та співвідношення ТТГ/Т₄ був вірогідно вищим, а Т₃ — нижчим (табл. 2).

Індивідуальний аналіз показників тиреоїдного профілю із застосуванням розробленої градації нормативних показників дозволив встановити, що в половини дівчат 1-ї підгрупи з ВА рівень ТТГ був оптимальним, у 28,6% — визначали його збільшення, а у 21,4% — тенденцію до зниження. Оптимальні показники Т₄ визначено в 40,0% обстежених, зменшення та збільшення концентрації гормону реєстрували з однаковою частотою (30,0%). Що стосується Т₃, то збільшення його рівня визначали вірогідно частіше, ніж зменшення (62,5% проти 25,0%; p<0,05). Слід зазначити, що

Таблиця 2

Показники тиреоїдного статусу в дівчат із вторинною аменореєю (Me; Lq-Uq)

Показники	Групи обстежених		
	контрольна група	основна група	
		1-а підгрупа	2-а підгрупа
ТТГ, мМО/л	1,5 0,80-2,00	2,35 1,04-2,75	3,99** 0,69-4,80
Т ₄ , пмоль/л	16,90 13,80-19,00	16,10 11,40-20,20	13,80* 10,35-17,30
Т ₃ , пмоль/л	4,20 3,90-5,20	7,73* 3,45-8,80	3,30** 2,80-4,90
ТТГ/Т ₄ , ум. од.	0,27 0,21-0,33	0,50* 0,34-0,56	0,31** 0,21-0,35
ТТГ/Т ₄ , ум. од.	0,09 0,04-0,12	0,15 0,11-0,18	0,33** 0,17-0,36

Примітки: * — вірогідність відмінностей відносно контролю (p<0,05); ** — вірогідність відмінностей показників у пацієнток 1-ї та 2-ї підгруп з вторинною аменореєю (p<0,05).



в дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ (1-а підгрупа) оптимальні показники ТТГ поєднувались зі зниженням вільних фракцій тиреоїдних гормонів (fT_4 — 40,0%; fT_3 — 33,3%) та формуванням МТН (20,4%). Водночас 66,6% хворих з оптимальними значеннями ТТГ мали збільшені показники fT_3 (рис.).

Зазначені зміни в тиреоїдному профілі свідчать про формування дистиреозу, який у дівчат із ВА та нормальним об'ємом ЩЗ характеризується формуванням МТН у 20,0% обстежених та посиленням конверсії fT_4 у fT_3 у 60,0% дівчат.

Оцінюючи рівень ТТГ у дівчат із ВА та ДНЗ (2-а підгрупа), встановлено, що рівень гормону був як збільшеним (42,9%), так і зменшеним (42,9%) відносно розроблених нормативів. Лише 14,3% дівчат мали оптимальні значення гормону. Майже в половині обстежених визначали зменшені показники fT_4 , а в третини — fT_3 . Відсоток дівчат зі збільшеним рівнем fT_3 та підвищеними значеннями співвідношення fT_3/fT_4 був удвічі меншим порівняно з дівчатами 1-ї підгрупи (33,4%; $p < 0,05$). У 28,6% дівчат 2-ї підгрупи діагностовано ознаки тиреоїдної недостатності завдяки МТН та СГ, що свідчить про виснаження резервних можливостей тиреоїдної системи в пацієнток із ДНЗ.

Таким чином, отримані результати дозволили встановити, що формування ВА в дівчат, які мешкають в умовах слабого йододефіци-

ту, відбувається на тлі тиреоїдної дисфункції, характер якої відрізняється в дівчат із нормальними об'ємом ЩЗ та ДНЗ, що може бути розцінено як послідовні етапи патологічного процесу, коли, по-перше, в умовах тривалого проживання в регіонах зі слабким йододефіцитом формується дистиреоз, який характеризується посиленням конверсії fT_4 у fT_3 , що віддзеркалює збільшення рівня співвідношення fT_3/fT_4 у переважної більшості обстежених дівчат. На цьому етапі показники ТТГ зберігаються в межах оптимальних або навіть нормально знижених, хоча значна кількість дівчат вже має зменшений рівень вільних фракцій тиреоїдних гормонів та ознаки МТН. Означені зміни в тиреоїдному профілі негативно впливають на становлення репродуктивної системи та можуть спричинити порушення менструальної функції, навіть за відсутності захворювань ЩЗ.

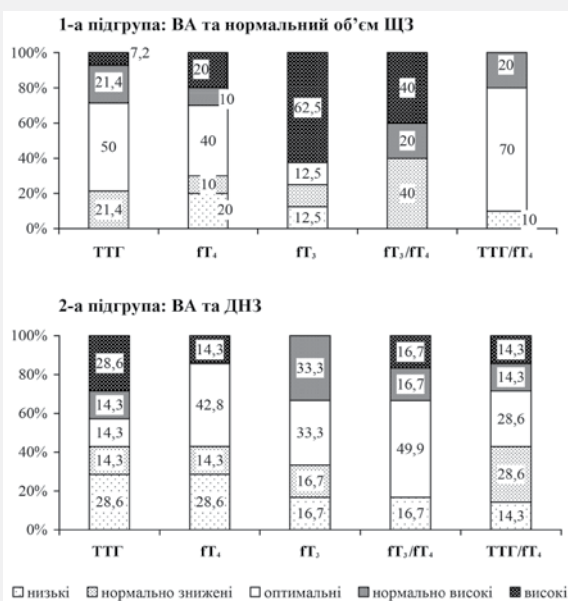
У дівчат із ДНЗ формування ВА відбувається на тлі виснаження адаптаційних можливостей тиреоїдної системи, про що свідчить збільшення відсотку хворих із високим рівнем ТТГ та зменшенням концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів, що є наслідком прогресування тиреоїдної недостатності. Серед них вірогідно менше дівчат зі збільшеними показниками fT_3 та співвідношення fT_3/fT_4 . Формується тиреоїдна недостатність завдяки МТН та СГ, збільшується ризик формування маніфестного гіпотиреозу.

Наведені дані переконливо свідчать про необхідність проведення більш ретельного обстеження дівчат із порушенням менструальної функції з визначенням не тільки рівня ТТГ, але й тиреоїдних гормонів та їх співвідношень, що дозволить діагностувати дисфункцію тиреоїдної системи та застосувати адекватні лікувальні та профілактичні засоби.

Отримані результати стали підґрунтям до розробки лікувально-діагностичного алгоритму для дівчат із ВА, який заснований на визначенні стану тиреоїдної системи. Так, за умов наявності ознак тиреоїдної дисфункції, незалежно від об'єму ЩЗ, лікування дівчат із ВА передбачає призначення гормонорегулюючих комплексів із препаратами калію йодиду у вікових лікувальних дозах протягом тривалого часу (не менше ніж три місяці). За потреби застосування препаратів калію йодиду продовжують до 6-12 місяців із подальшим призначенням їх у профілактичних дозах [17]. Ефективність терапії оцінюють за станом ти-

Рисунок

Якісна оцінка показників тиреоїдного профілю в дівчат із вторинною аменореєю



реїдної системи та показниками сомато-статевого розвитку.

При прогресуванні тиреоїдної недостатності та збереженні порушення менструальної функції рекомендовано комплексне застосування фармакологічних препаратів калію йодиду в необхідних вікових дозах та L-тироксину до отримання еутиреоїдного стану ЩЗ із подальшим призначенням препаратів калію йодиду протягом 6 місяців та більше (за показанням).

Після досягнення позитивного ефекту від отриманого лікування як вторинна профілактика рекомендовано призначати препарати калію йодиду у вікових дозах курсами по три місяці не менше ніж двічі на рік.

Дівчата з ознаками тиреоїдної дисфункції та порушенням менструальної функції в анамнезі потребують динамічного спостереження ендокринологом та гінекологом із комплексним обстеженням 1 раз на 6 місяців з обов'язковим вивченням стану ЩЗ.

Таким чином, формування вторинної аменореї в дівчат-підлітків, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту, може бути наслідком тривалого дефіциту йоду та дисфункції тиреоїдної системи, особливо в період пубертатної гормональної перебудови. Саме тому проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення з питань запобігання виникненню йодної недостатності та її профілактика фармакологічними препаратами калію йодиду в дітей і підлітків із залученням усіх лікарів первинної ланки медичної допомоги (педіатрів, сімейних лікарів, гінекологів, ендокринологів) дозволить реалізувати Загальнодер-

жавну програму «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» та сприятиме збереженню репродуктивного потенціалу населення України.

Висновки

Наведені результати проведеного дослідження дозволяють зробити такі висновки:

1. Формування вторинної аменореї в дівчат-підлітків, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту, відбувається на тлі тиреоїдної дисфункції незалежно від наявності в них захворювань щитоподібної залози.
2. Задля визначення характеру дистиреозу необхідно проводити не тільки визначення рівня ТТГ, але й тиреоїдних гормонів та їх співвідношень.
3. У дівчат із вторинною аменореєю та нормальним об'ємом щитоподібної залози реєструють адаптацію тиреоїдної системи до дефіциту йоду завдяки посиленню конверсії fT_4 у fT_3 та збільшення концентрації останнього в переважній більшості пацієнток (62,5%).
4. Вторинна аменорея в дівчат із дифузним нетоксичним зобом може бути наслідком тиреоїдної недостатності, яку визначають у третини обстежених.
5. Профілактика та лікування вторинної аменореї в дівчат, які мешкають в умовах слабкого йододефіциту, передбачає тривале застосування фармакологічних препаратів калію йодиду у вікових дозах.

Надійшла до редакції 12.06.2017 р.

Список використаної літератури

1. Иванюта Л.И. Репродуктивное здоровье женщины и функция щитовидной железы / Л.И. Иванюта, И.С. Иванюта // Жіночий лікар. — 2008. — № 6. — С. 25-28.
2. Пирогова В.Г. Репродуктивное здоровье и дисфункция щитовидной железы / В.Г. Пирогова, С.А. Шурняк // 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск) / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Харьков, 2015. — Т. 2. — С. 326-340.
3. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давыдова, Н.Ю. Косянчук // Міжнар. ендокрин. журнал. — 2007. — № 3 (9). — С. 66-70.
4. Cho M.K. Thyroid dysfunction and subfertility / M.K. Cho // Clin. Exp. Reprod. Med. — 2015. — Vol. 42 (4). — P. 131-135.
5. Прилуцький А.С. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности / А.С. Прилуцький, С.Ю. Глушач // Міжнар. ендокрин. журнал. — 2015. — № 5 (69). — С. 140-145.
6. Poppe K. Thyroid disease and female reproduction / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinoeer // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 66. — P. 309-321.
7. Receptors for thyrotropin-releasing hormone, thyroid-stimulating hormone, and thyroid hormones in the macaque uterus: effects of long-term sex hormone treatment / M. Hulchiy [et al.] // Menopause. — 2012. — Vol. 19 (11). — P.1253-9. Doi: 10.1097/gme.0b013e318252e450.



8. Thyrostimulin, but not thyroid-stimulating hormone (TSH), acts as a paracrine regulator to activate the TSH receptor in mammalian ovary / S.C. Sun [et al.] // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285. — P. 3758-3765.
9. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology / L. Aghajanova [et al.] // Fertil. Steril. — 2011. — Vol. 95. — P. 230-237.
10. Malik R. The relationship between the thyroid gland and the liver / R. Malik, H. Hodgson // Quart. J. Med. — 2002. — Vol. 95 (9). — P. 559-569.
11. Тітенко Т.М. Дисфункція щитовидної залози та особливості репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків / Т.М. Тітенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2006. — № 1. — С. 98-100.
12. Сахадзе Х. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы / Х. Сахадзе, А. Сабуров, Н. Гаврилова // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9. — С. 734-743.
13. Syed A.R. Subclinical hypothyroidism: Controversies to consensus / A.R. Syed., M. Nasir // Indian J. Endocrinol. Metab. — 2013. — Vol. 17 (3). — P. 636-642.
14. DeGroot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. DeGroot // Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97 (8). — P. 2543-2565.
15. Andreeva P. Thyroid gland and fertility / P. Andreeva // Akush. Ginekol. (Sofia). — 2014. — Vol. 53 (7). — P. 18-23.
16. Крюкова А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреоидной патологии [Текст] / А.А. Крюкова // Репродуктивное здоровье женщины. — 2006. — № 2 (26). — С. 93-96.
17. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / За ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2006. — 94 с.
18. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної залози в умовах дії негативних чинників довкілля (видання друге, доповнене) / За ред. д-ра мед. наук О.В. Камінського. — К.: Старт-98, 2015. — 224 с.

Dystyreoza as risk factors for the formation of secondary amenoreya in girls who live in low iodine deficiency

S.I. Turchina, T.A. Nachetova

Abstract

The article highlights new data on the effect of thyroid dysfunction on the formation of secondary amenorrhea in adolescent girls who live for a long time in conditions of weak iodine deficiency. A comprehensive examination of 68 girls aged 14-17 with secondary amenorrhoea, including ultrasound examination of the thyroid gland and determination of thyrotropin concentration, free fractions of thyroid hormones in the blood and subsequent calculation of their ratios, made it possible to establish the formation of a distyrosis, the character of which depended on the presence of concomitant thyreopathy (diffuse nontoxic goiter). The necessity of using pharmacological preparations of potassium iodide with therapeutic and prophylactic purpose is substantiated.

Keywords: girls, thyroid gland, thyroid status, secondary amenorrhea.