

ОЦЕНКА ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У ДЕВУШЕК С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЙОДДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ

О.Д. Константинова¹, Я.И. Коц¹, Л.М. Шукшина¹, Л.Ш. Вагапова²

¹Оренбургская государственная медицинская академия (ректор — доктор мед. наук, проф. В.М. Боев)

²ГУЗ "Областной центр планирования семьи и репродукции" (главный врач — М.Г. Шухман)

О.Д. Константинова — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ОрГМА; Я.И. Коц — доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ОрГМА; Л.М. Шукшина — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии ОрГМА; Л.Ш. Вагапова — врач-эндокринолог ГУЗ ОЦПСР

Для изучения функционального состояния щитовидной железы девушек-подростков с нарушением менструального цикла, проживающих в йоддефицитном регионе, проведено обследование 130 девушек-подростков с нерегулярными менструациями. Распространенность гипотиреоза у них составила 16,9%. Дополнительно рассмотрен диапазон ТТГ 2,5–4,0 мЕд/л (высоконормальный уровень ТТГ), распространенность которого составила 12,3%. Выявлена высокая распространенность носительства антител к ЩЖ (31,3%) у девушек с нерегулярными менструациями, имеющих высоко-нормальный уровень ТТГ в крови. Не было выявлено статистически значимых различий как в структуре менструальной дисфункции и длительности менструации в зависимости от функции щитовидной железы ($p = 0,33$ и $p = 0,2328$ соответственно), так и средних значений уровней эстрадиола в зависимости уровня ТТГ ($p = 0,3213$). Таким образом, не было доказано влияния высококонормального ТТГ на становление менструальной функции у девушек-подростков.

Ключевые слова: высококонормальный уровень ТТГ, девушки-подростки, нарушение менструального цикла.

Thyroid function in girls with menstrual disturbances in iodine-deficiency region

O. Konstantinova¹, Ya. Koz¹, L. Shukshina¹, L. Vagapova²

¹ Medical Academy of Orenburg

² Regional centre of reproduction and family planning, Orenburg

The estimate the functional state of the female adolescent thyroid with menstrual cycle disorder, living in the iodine deficiency regions, 130 female adolescents with irregular menstrual cycle were examined. Hypothyroidism incidence (in them) was 16.9%. In addition we considered TSH range 2.5–4.0 mU/l (highly normal TSH level) the extent of which was 12.3%. High extent of antibody carriage to the thyroid (31.3%) in girls with irregular menses, having high blood TSH level. There were no statistical differences between the structure of menstrual dysfunction and menstrual duration depending on thyroid function ($p = 0.2383$, respectively), as well as the average values of estradiol levels depending on TSH level ($p = 0.3213$). Thus, the influence of highly normal TSH on menstrual function development in female adolescents.

Key words: highly normal TSH, female adolescent, menstrual cycle disorder.

Введение

Пубертатный период, являясь важным этапом развития женщины, предопределяет окончательное становление репродуктивного здоровья и детородный прогноз. Известно, что тиреоидная дисфункция способна повлиять на течение пубертатного периода [2]. Исследования ряда авторов показали, что нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) у девушек в период полового созревания, влияя на деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, приводят к нарушению менструального цикла [1, 4, 8].

Для оценки функционального состояния ЩЖ определяется концентрация ТТГ в крови, что позволяет своевременно выявить любое нарушение ее функции. Содержание ТТГ в сыворотке крови практически здоровых людей составляет от 0,4 до 4,0 мЕд/л. Повышенное содержание ТТГ в крови является признаком тиреоидной недостаточности.

В литературе обсуждается вопрос о целесообразности изменения референсного диапазона для уровня ТТГ в сыворотке крови, а именно о снижении верхнего предела референсных значений. Выводы

Для корреспонденции: Вагапова Лада Шагитовна — 460000 Оренбург, ул. Гая, 13, ГУЗ "Областной центр планирования семьи и репродукции". Тел./факс (3532) 77-44-01; e-mail: vagren@mail.ru

о клиническом и прогностическом значении концентрации ТТГ в крови более 2,5 мЕд/л, но менее 4 мЕд/л неоднозначны и были получены на основании обследования взрослого населения. Так, J. Staub и соавт. [14] определили признаки снижения функционального резерва ЩЖ у взрослых пациентов по результатам гиперэргической реакции ТТГ на стимуляцию тиролиберинном. М.А. Свиридонова и соавт. [7] в исследованиях пациентов с нетиреоидной патологией показали отсутствие принципиальных отличий в функционировании ЩЖ у лиц с уровнем ТТГ 0,4–2,5 и 2,5–4 мЕд/л ($Q = 2,239$; $p > 0,05$). По результатам исследования Д.Ю. Чубаровой [9] у 12,5% женщин репродуктивного возраста с высококонормальным уровнем ТТГ выявлена гипотиреогенемия. Тем не менее в доступной литературе не прослеживается однозначного мнения о связи высококонормального ТТГ как с нарушением менструального цикла, так и изменением гормонального фона, характеризующимся гипотиреогенемией. В то же время следует подчеркнуть, что количество публикаций, посвященных взаимосвязи высококонормального уровня ТТГ с репродуктивной функцией у подростков, ограничено. На сегодняшний день опубликованы единичные работы, где авторы приводят данные собственных исследований, свидетельствующие о функциональных нарушениях со стороны репродуктивной системы у девушек-подростков с концентрацией ТТГ в интервале 2,5–4,0 мЕд/л. Так, например, исследование Д.Е. Шилина [10] демонстрирует признаки возрастной незрелости матки и гонад, склонность к полименорее у девушек, имеющих базальный уровень ТТГ в диапазоне 2,0–4,0 мЕд/л. Кроме того, у девушек-подростков с высококонормальным уровнем ТТГ автор отмечает более низкий уровень эстрадиола. С.В. Буканова [2] сообщает о высокой распространенности менструальной дисфункции по типу опсоменореи (54%) у девушек с подобным уровнем ТТГ по сравнению со сверстницами, у которых уровень ТТГ ниже 2 (28%). Но в указанных работах динамические наблюдения за данными пациентками не осуществлялись, поэтому судить о неблагоприятном репродуктивном прогнозе у данной категории лиц не представляется возможным.

Для определения терапевтической тактики клиницистам необходимо иметь достоверную информацию о точных диапазонах уровня ТТГ, особенно его верхнего предела. Противоречивые данные исследований не позволяют окончательно определить связь между высококонормальным уровнем ТТГ и становлением репродуктивной функции подростков.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение функционального состояния

ЩЖ у девушек-подростков с нерегулярными менструациями в йоддефицитном регионе.

Материал и методы

Настоящая работа проведена в рамках исследования функционального состояния ЩЖ у девушек-подростков с нерегулярными менструациями, проживающих в Оренбургской области, регионе с установленной легкой и умеренной степенью йодной недостаточности (Утенина В.В., 1999). Объектом исследования явились 130 пациенток, обратившихся в ГУЗ «Оренбургский областной центр планирования семьи и репродукции» (ОЦПСИР) в возрасте от 14 до 19 лет (средний возраст – $17,19 \pm 1,16$ года).

Данные анамнеза включенных в исследование пациенток показали, что все они имели нерегулярный менструальный цикл с менархе до обращения в ОЦПСИР. Так, запоздалое менархе (в возрасте 15 лет и старше) зарегистрировано у 28 (21,5%), и раннее менархе (в возрасте 9–10 лет) – у 5 (3,8%) девушек.

Гормональный статус. Тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (св. T_4), антитела к тиропероксидазе (АТ-ТПО), пролактин (ПРЛ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и эстрадиол определяли иммуноферментным методом на анализаторе Labsystems (Финляндия). Забор крови производился у пациенток в утренние часы (с 8 до 11 ч) натощак из локтевой вены. Концентрация ТТГ в сыворотке крови исследовалась двукратно с интервалом в 2 мес. Концентрация ЛГ, ФСГ, эстрадиола – на 3–5-й день спонтанной менструации или менструально-подобной реакции после прогестероновой пробы.

У всех пациенток проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ на аппарате Medison SA 9900 PRIME с использованием линейного датчика с частотой 10 МГц. Определяли размеры и объем ЩЖ, оценивали ее эхогенность и структуру.

Обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 6.0. Характер распределения значений переменных проводился графическим методом и по критериям Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Улика, Лилиефорса. Показатели исследования анализировались с применением непараметрических методов: для независимых групп – критерий Манна–Уитни и непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для характеристики центральной тенденции количественных признаков использовалась медиана, а для вариабельности определялся межквартильный интервал. Для описания качественных признаков проводилось построение таблиц частот и кросстабуляции. Сравнение полученных показателей проводилось при помощи расчета критерия χ^2 . На-

личие взаимосвязи между исследуемыми признаками определяли при помощи коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. При оценке всех данных минимально допустимый уровень значимости считался при уровне значимости — $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У большей части обследованных — 108 человек (83%) — уровень ТТГ находился в пределах 0,4–4,0 мЕд/л, что не противоречит данным популяционных исследований (NHANES III, SHIP-I). Из всех пациенток с нерегулярным менструальным циклом гипертиреоз, в том числе субклинический, не диагностирован ни у одной обследованной. Распространенность гипотиреоза составила 16,9%. Из всех пациенток с гипотиреозом ($n = 22$) у 17 девушек выявлен субклинический гипотиреоз, а манифестный гипотиреоз — у 5, что является типичной ситуацией для региона с легкой и умеренной степенью йодной недостаточности.

Среди пациенток без нарушения функции ЩЖ уровень ТТГ в сыворотке крови находился в интервале 0,4–2,5 мЕд/л у 92 (70,7%) девушек. Высоконормальный уровень ТТГ (2,5–4,0 мЕд/л) выявлен у 16 (12,3%) человек. Проведены сравнения уровня св. T_4 в группах пациенток с диапазоном ТТГ 0,4–2,5 мЕд/л, высококонормальным ТТГ и уровнем ТТГ $> 4,0$ мЕд/л (табл. 1).

Результаты оценки уровня св. T_4 , которые соответствовали всем обсуждаемым интервалам уровня ТТГ, не показали достоверных отличий ($p = 0,1388$), что доказывает отсутствие принципиальной разницы в функционировании ЩЖ у подростков с указанными уровнями ТТГ. По данным литературы, носительство антител к ЩЖ у детей в разных возрастных группах встречается в 10–20% [5, 8, 13]. Распространенность антителоносительства у обследованных пациенток представлена на рис.

При анализе корреляционных связей сывороточного уровня ТТГ и антител к тиреопероксидазе обнаружено, что имела место положительная связь средней силы ($r = 0,4$; $p = 0,000002$). Высокий титр АТ-ТПО встречался значительно чаще у пациенток с гипотиреозом, являясь основной причиной нарушения функции ЩЖ. Высокая распространенность носительства антител к ЩЖ выявлена и у девушек с высококонормальным уровнем ТТГ. Эти ре-

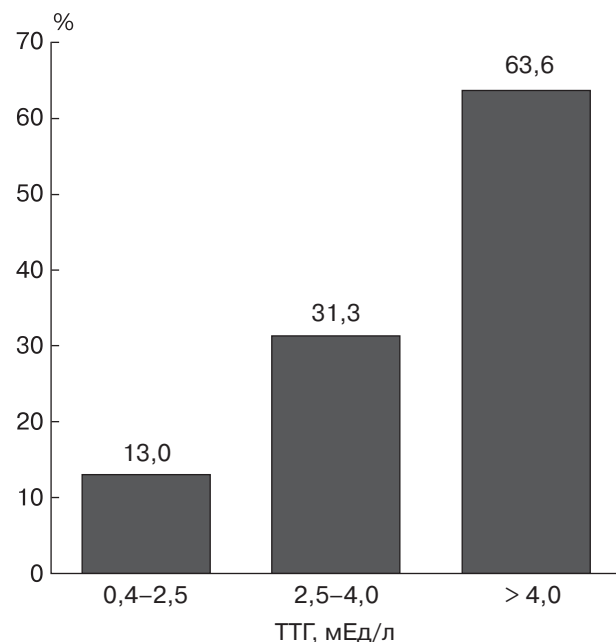


Рис. Распространенность антителоносительства у пациенток с различным диапазоном уровня ТТГ ($\chi^2 = 25,57$, $df = 2$; $p = 0,000003$).

зультаты подтверждают сведения других исследователей о том, что высококонормальный уровень ТТГ часто встречается у лиц — носителей антител к ЩЖ. Такие пациентки нуждаются в динамическом наблюдении с целью раннего выявления гипотиреоза.

Проведен анализ характера менструальной дисфункции у девушек в группах с различными интервалами уровня ТТГ (табл. 2). Достоверных различий в структуре менструальной дисфункции в зависимости от уровня ТТГ не выявлено ($\chi^2 = 4,6$; $df = 4$; $p = 0,33$). Но у пациенток с увеличением уровня ТТГ в 2,5 раза выявлена тенденция к более тяжелым видам нарушений менструальной функции. Так, у половины девушек с гипотиреозом и у $2/3$ с высококонормальным уровнем ТТГ преобладало нарушение менструального цикла по типу гипоменструального синдрома. Суммарно такие виды НМЦ, как аменорея и гипоменструальный синдром, отмечались у 95% девушек с гипотиреозом и у 87% — с высококонормальным уровнем ТТГ.

В исследованиях Д.Е. Шилина [10] выявлена склонность к полименорее у девушек с базальным

Таблица 1. Уровни св. T_4 , нмоль/л, при различных интервалах уровня ТТГ

ТТГ, мЕд/л	n	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
0,4–2,5	92	7,5	25,9	12,9	15,4	18,3
2,5–4,0	16	1,0	19,4	10,6	13,6	16,4
Более 4,0	22	3,4	22,3	10,1	15,2	17,5

Таблица 2. Характер нарушений менструального цикла при различных диапазонах уровня ТТГ

Вид нарушения менструального цикла	Интервалы ТТГ, мЕд/л		
	0,4–2,5 абс. (%)	2,5–4,0 абс. (%)	свыше 4,0 абс. (%)
Короткий МЦ	17, (18,48)	2 (12,50)	1 (4,55)
Гипоменструальный синдром	50 (54,35)	11 (68,75)	12 (54,55)
Аменорея	25 (27,17)	3 (18,75)	9 (40,91)

Таблица 3. Зависимость длительности менструации (в днях) от уровня ТТГ

Интервалы ТТГ (мЕд/л)	n	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
0,4–2,5	92	5,0	5,0	6,5
2,5–4,0	16	5,0	6,5	7,0
Свыше 4,0	22	5,0	5,5	7,0

Таблица 4. Уровни эстрадиола (пг/мл) соответствующие различным интервалам уровня ТТГ

Интервалы ТТГ, мЕд/л	n	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Медиана	Верхний квартиль
0,4–2,5	92	8,0	219,6	32,5	41,9	53,8
2,5–4,0	16	8,0	60,5	11,7	41,6	46,6
Свыше 4,0	22	20,0	67,8	27,2	34,2	55,4

уровнем ТТГ в интервале 2,5–4,0 мЕд/л. При сравнении длительности менструаций у наших пациентов в группах с обсуждаемыми интервалами уровня ТТГ (табл. 3) были получены следующие результаты.

Несмотря на некоторые различия в длительности менструации, говорить о статистически значимых различиях в зависимости от функции ЩЖ нельзя. По результатам непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса уровень значимости принимался равным 0,2328.

Недостаток гормонов ЩЖ снижает чувствительность яичников к гонадотропинам [12]. Большинство исследователей указывают на то, что при гипотиреозе снижается продукция эстрогенов и их метаболизм [3, 11, Раджабова Ш.Ш., 2006]. Ряд отечественных исследователей отметили более низкий уровень эстрадиола в крови у пациенток с высоко-нормальным уровнем ТТГ, чем у больных с концентрацией ТТГ ниже 2,5 мЕд/л. В соответствии с этим мы сравнили средние значения уровней эстрадиола у девушек с нарушенным менструальным циклом в зависимости уровня ТТГ в крови (табл. 4).

Так, согласно нашему исследованию, одинаковые показатели средних значений эстрадиола выявлены у подростков, имеющих базальный уровень ТТГ в крови менее 2,5 мЕд/л, и девушек с базальным уровнем ТТГ в интервале 2,5–4,0 мЕд/л (медиана – 41,9 и 41,6 пг/мл соответственно). У пациенток с гипотиреозом эти показатели были ниже (медиана – 34,2 пг/мл).

Обращает на себя внимание, что у подростков с концентрацией ТТГ в крови ниже 2,5 мЕд/л наблюдалась большая вариабельность уровней эстра-

диола среди обследованных. Так, размах значений составлял 211,6 пг/мл (от 8,0 до 219,6 пг/мл). У девушек с высоко-нормальным уровнем ТТГ уровень эстрадиола составлял 51,5 пг/мл (от 8,0 до 60,5 пг/мл), при гипотиреозе – 47,8 пг/мл (от 20 до 67,8 пг/мл). У большинства пациенток с высоко-нормальным ТТГ уровень эстрадиола варьирует от 11,7 до 46,6 пг/мл. Девушки с концентрацией ТТГ в крови ниже 2,5 мЕд/л имели показатели эстрадиола в пределах от 32,5 до 53,8 пг/мл, с уровнем ТТГ свыше 4,0 мЕд/л – от 27,2 до 55,4 пг/мл. Однако достоверных отличий средних значений уровней эстрадиола в зависимости от уровня ТТГ выявлено не было ($p = 0,3213$). Аналогично не найдено взаимосвязи между уровнями гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ) и ТТГ ($p = 0,0863$ и $p = 0,4388$ соответственно).

Заключение

Таким образом, у девушек с нерегулярным менструальным циклом гормональные изменения в виде снижения функции ЩЖ выявлены в 16,9% случаев. Кроме того, у большинства из них (63,6%) оказалась максимальной распространенность антителоносительства, что явилось непосредственной причиной тиреоидной недостаточности. Высокая распространенность носительства антител к ЩЖ (31,3%) выявлена и у девушек с высоко-нормальным уровнем ТТГ, что требует дальнейшего динамического наблюдения данной категории пациенток с целью раннего выявления гипотиреоза.

В нашем исследовании не было выявлено достоверных отличий характера нарушения менструаль-

ного цикла у девушек-подростков в рассматриваемых интервалах уровня ТТГ. Следует отметить, что средние значения уровня эстрадиола и гонадотропных гормонов не коррелировали с уровнем ТТГ в обсуждаемых диапазонах.

Таким образом, результаты данного исследования не предоставляют четких доказательств влияния высоконормального ТТГ на формирование функциональных нарушений со стороны репродуктивной системы у девушек-подростков.

Список литературы

1. Амбарцумян Т.Ж. Особенности нарушений менструальной функции и их коррекция у девочек-подростков с дисфункцией щитовидной железы: Автореф. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2006.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология: Руководство. М.: Медицина, 2007. С. 184–186.
3. Буканова С.В. Тиреоидный статус и функциональное состояние репродуктивной системы у детей и подростков, проживающих в промышленном мегаполисе с умеренно-легким дефицитом йода: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Запорожец О.С., Ляхина М.Л. Зобная эндемия в Пермском регионе и ее влияние на здоровье детей / В кн.: "Актуальные вопросы эндокринологии". Пермь, 2000. С. 161–162.
5. Кулаков В.И., Богданова Е.А. Руководство по гинекологии детей и подростков. М., 2005. С. 20–21.
6. Малявская С.И. Материалы Республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов "Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии". Смоленск. 1999. С. 74–80.
7. Самсонова Л.Н., Чубарова Д.Ю., Пыков И.М. и др. Тиреоидный статус женщин детородного возраста, проживающих в условиях умеренного йодного дефицита // Пробл. эндокринол. 2007. Т. 53. №4. С. 26–29.
8. Свиридонова М.А., Ильин А.В., Колесникова Г.С., В.В. Фадеев. Возможные последствия сужения референсного интервала для уровня ТТГ // Клини. и эксперим. тиреол. 2009. Т. 5. №2. С. 30–33.
9. Федорова Л.И. Особенности нарушений менструального цикла у девочек-подростков с патологией щитовидной железы: Автореф. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2006.
10. Чубарова Д.Ю. Репродуктивное здоровье женщин в регионе легкой зобной эндемии: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
11. Шилин Д.Е. //Лаборатория. 2002. №3. С. 22–26.
12. Bubenick G.A., Blask D.E., Brown G.M. et al. Biol. Sign. Recept. 2002. V. 7. N4. P. 195–219.
13. Delange F., van Onderbergen A., Shabana W. et al. // Eur. J. Endocrin. 2000. V. 143. P. 180–196.
14. Lazarus J.H., Obuobie K. Thyroid disorders – an update // Postgr. Med. J. 2000. V. 76. P. 529–536.
15. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H. et al. // Am. J. Med. 1992. V. 92. N6. P. 632–642.