

Замісна терапія левотироксином у збалансуванні гормональних взаємовідношень при субклінічному гіпотиреозі у жінок репродуктивного віку

Б.М. Венцківський¹, Л.М. Варченко²

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

²Київський міський клінічний ендокринологічний центр, м. Київ

Призначення левотироксину протягом 6 міс у 80 жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом у 58,8% випадків сприяло нормалізації гормональних взаємовідношень у гіпофізарно-яєчниковій осі з ліквідацією порушень репродуктивної системи. У 41,2% жінок гормональні порушення з гіперпролактинемією збереглися, і цим жінкам проведена замісна терапія з включенням селективного блокатора дофамінових рецепторів каберголіну. Уже через 9 і, особливо, через 12 міс даного лікування було досягнуто як нормалізації гормонального профілю, так і ліквідації клінічних проявів порушень у репродуктивній системі.

Ключові слова: гіперпролактинемія, каберголін, порушення менструального циклу, репродуктивна система, статеві гормони.

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) – це стан, за якого спостерігається підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в крові, але не вище 4,5 мМО/мл, у разі збереження нормальних значень концентрації вільного тироксину (Т4) [10, 12]. При СГТ відбувається розбалансування діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи з порушенням менструального циклу (МЦ), розвитком органічних гінекологічних захворювань і проблемами з фертильністю [2, 3, 5, 6, 9]. Дезінтеграція гормональних взаємозв'язків у регуляції репродуктивної функції при СГТ у жінок репродуктивного віку (РВ) може бути зумовлена існуючими спільними механізмами контролю тиреоїдної та репродуктивної систем [1]. Так, ТТГ складається з α - та β -субодиниць, причому α -субодиниця є спільною з фолікулостимулювальним (ФСГ) та лютеїнізуючим (ЛГ) гормонами. Крім того, гіпоталамічний тиреоліберин стимулює секрецію гіпофізом не тільки ТТГ, але і пролактину (ПРЛ) [7].

Протягом останніх років все частіше превалює думка про доцільність застосування замісної терапії левотироксином у жінок РВ з СГТ. Американська Асоціація щитоподібної залози як стандарт при СГТ рекомендує застосування левотироксину у дозі 1 мкг/кг маси тіла [8]. Метою такої корекції повинна стати нормалізація рівня ТТГ у крові; зниження рівня гормону менше 3,0 мМО/мл у жінок сприяло покращанню оваріально-го резерву [13] і зменшенню проявів гіперандрогенії [11].

Мета дослідження: оцінювання впливу різної тривалості замісної терапії левотироксином на гормональний профіль гіпофізарно-яєчникової осі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Левотироксин у дозі 1 мкг/кг маси тіла 1 раз на добу натще, за 15 хв до сніданку, протягом 6 міс застосовано у 80 жінок РВ (23–34 роки) з СГТ тривалістю 3,5–5 років з моменту його виявлення. Загальноклінічне і гінекологічне обстеження та гормональні дослідження проводили до початку замісної

терапії та після 6 міс її застосування, а у 33 жінок – ще через 9 та 12 міс пролонгації застосування левотироксину з додатковою корекцією гіперпролактинемії агоністом дофамінових рецепторів – каберголіном (0,25 мг 2 рази на тиждень протягом перших 4 тиж). Забір крові для гормональних досліджень проводили зранку натще, до вживання препаратів, на 5–9-й день МЦ. Рівень гормонів тиреоїдної (ТТГ і Т4) та гіпофізарно-яєчникової (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, естрадіол – Е2 та прогестерон – П) осі визначали методом електрохемілюмінесценції на аналізаторі Cobas E411 Roche Diagnostics GmbH (Німеччина). Враховували також і співвідношення ЛГ/ФСГ.

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено з використанням авторського пакета MedStat (серія 1.20), додатка MS Excel 2003.

Достовірність даних оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До початку замісної терапії питома вага пацієнток з порушеннями МЦ становила 66,3% (53 жінки). Основними порушеннями МЦ були:

- опсоменорея – у 15 (18,8%),
- олігоменорея – у 16 (20%),
- дисменорея – у 10 (12,5%),
- аменорея – у 7 (8,7%),
- менорагія – у 3 (3,8%),
- метрорагія – у 2 (2,5%) жінок.

Крім того, у 60 (75,0%) жінок діагностовано органічні гінекологічні захворювання, у тому числі ендометріоз – у 13 (16,3%), синдром полікістозних яєчників – у 15 (18,8%), мастопатію і мастодінію – у 25 (31,3%) жінок. З 80 у 20 (25,0%) жінок спостерігалось 2 або більше проявів порушень у репродуктивній системі, а у 8 (10,0%) виявлено безплідність.

Після 6 міс замісної терапії у 47 (58,8%) жінок прояви порушень репродуктивного здоров'я не визначали – I група, а у 33 (41,2%) – II група – порушення не зникли, супроводжуючись дисбалансом гормонів як у тиреоїдній, так і в гіпофізарно-яєчниковій осі (табл. 1).

Оскільки у жінок II групи виявлено лабораторні ознаки гіперпролактинемії, за нижню межу якої брали рівень П 25,0 нг/мл [4], разом із пролонгацією замісної терапії левотироксином на наступні 6 міс у перші 4 тиж її продовження призначали селективний блокатор дофамінових рецепторів III покоління – каберголін (0,25 мг 2 рази на тиждень).

У 25 (74,8%) жінок II групи продовжували діагностувати різні порушення МЦ:

- у 7 (21,2%) – опсоменорею,
- у 8 (24,2%) – олігоменорею,
- у 5 (15,2%) – аменорею,

Зміни вмісту в крові гормонів тиреоїдної та гіпофізарно-яєчникової осі, М±m

Показник	Усього (1), n=80	I група (2), n=47	II група (3), n=33	p
	До лікування	Через 6 міс лікування	Через 6 міс лікування	
ТТГ, мМО/мл	3,11±0,21	1,43±0,12	2,14±0,23	1-2<0,001 2-3<0,05
T4, нг/мл	1,14±0,3	1,46±0,2	1,13±0,3	Різниця не достовірна
ПРЛ, нг/мл	39,38±7,32	18,81±3,01	27,09±1,9	1-2-3<0,001 1-3<0,05
ФСГ, мМО/мл	5,39±1,5	9,23±0,5	7,21±0,7	1-2<0,001 1-3<0,05
ЛГ, мМО/мл	6,71±1,3	14,86±1,1	12,03±1,2	1-2-3<0,001 2-3<0,05
ЛГ/ФСГ	1,21±0,1	1,51±0,09	1,68±0,1	1-2-3<0,001 2-3<0,05
E2, нг/мл	64,9±3,0	78,9±2,6	69,1±2,3	1-2<0,001 2-3<0,05
П, нг/мл	2,9±0,4	4,01±0,1	3,13±0,2	1-2<0,001 1-3<0,05

Таблиця 2

Динаміка концентрації гормонів у крові жінок II групи в процесі пролонгації замісної терапії левотироксином, М±m

Показник	II група, n=33			p
	Після 6 міс лікування (1)	Після 9 міс лікування (2)	Після 12 міс лікування (3)	
ТТГ, мМО/мл	2,14±0,23	1,49±0,16	1,33±0,15	1-2-3<0,001 2-3<0,05
T4, нг/мл	1,13±0,3	1,35±0,4	1,51±0,2	Різниця не достовірна
ПРЛ, нг/мл	27,09±1,9	18,1±1,1	17,2±1,4	1-2-3<0,001
ФСГ, мМО/мл	7,21±0,7	8,49±0,6	9,48±0,4	1-3<0,001 2-3<0,05
ЛГ, мМО/мл	12,03±1,2	13,22±0,9	14,41±0,4	1-2-3<0,001
ЛГ/ФСГ	1,68±0,1	1,56±0,09	1,52±0,08	1-2-3<0,001
E2, нг/мл	69,1±2,3	76,1±1,9	79,5±1,1	1-2-3<0,001
П, нг/мл	3,13±0,2	4,08±0,2	4,19±0,1	1-2-3<0,001

- у 4 (12%) – дисменорею,
- в 1 (3,0%) – менорагію.

Прояви органічних гінекологічних захворювань спостерігалися у 31 (93,9%) жінки, у тому числі:

- ендометріоз – у 6 (18,2%),
- синдром полікістозних яєчників – у 7 (21,2%),
- мастопатія – у 5 (15,2%) жінок.

Загалом у всіх 33 жінок виявлено ті чи інші порушення репродуктивної сфери, а у 4 (12,2%) – їхнє поєднання. У 8 жінок із безплідністю після 6 міс замісної терапії спонтанна вагітність настала у 2 (25,0%) жінок, а у 6 (75,0%) жінок II групи порушена фертильність зберіглася.

Пролонгація замісної терапії з включенням каберголіну у жінок II групи змінила гормональні взаємовідношення як у тиреоїдній, так і в гіпофізарно-яєчниковій осі (табл. 2).

Така терапія у жінок РВ з СГТ у II групі знизилася питома вага порушень у репродуктивній сфері до 60,6% (20 жінок) через 9 міс і до 18,2% (6 жінок) – через 12 міс, у тому числі з поєднанням декількох проявів – до 6,1% (2 жінки) через 9 міс та їхньої відсутності – через 12 міс. Що стосується порушень МЦ серед жінок II групи, то через 9 міс їхня питома вага становила 42,4% (14 жінок), а через 12 міс – 15,2% (5 жінок). Після закінчення річного курсу лікування спонтанно завагітніли 5 (62,5%) з 8 жінок з порушеною фертильністю.

Піврічна замісна монотерапія левотироксином за схемою, рекомендованою Американською Асоціацією щитоподібної залози як стандарт лікування СГТ у жінок РВ, привела до зниження частоти порушень МЦ більш ніж у 2 рази, за виключенням випадків аменореї, частота якої знизилася трохи більше ніж на 40,0%. Майже у 2 рази знизилася частота органічних гінекологічних захворювань і у 5 разів питома вага жінок з декількома проявами гінекологічних (включно з порушеннями МЦ) захворювань. Що стосується окремих проявів, то більше ніж у 2 рази знизилася частота ендометріозу, синдрому склерокістозних яєчників та мастопатії і більше ніж у 3 рази – мастодинії. Частота порушень фертильності знизилася на 25,0%. Загалом у 58,8% жінок I групи прояви гінекологічної патології зникли, а у 41,2% жінок II групи позитивного клінічного ефекту не досягнуто.

До проведення замісної монотерапії левотироксином у жінок РВ з СГТ виявлено помірне підвищення у крові рівня ТТГ і виражені ознаки гіперпролактинемії (перевищення верхньої допустимої межі рівня ПРЛ на 57,0%). Водночас спостерігалося зниження відносно референтних показників норми концентрації у крові ФСГ, ЛГ, E2, П і співвідношення ЛГ/ФСГ нижче 1,5 (це характерно для пізньої фолікулярної фази МЦ і свідчить про достатність оваріального резерву). Отримані дані доповнюють результати

інших авторів [6], підтверджуючи наявність гормонального гіпофізарно-яєчникового дисбалансу у жінок РВ на тлі СГТ з гіперпролактинемією при помірному підвищенні рівня ТТГ у крові.

У 58,8% жінок РВ з СГТ у I групі шестимісячна замісна монотерапія левотироксином нормалізувала гормональний дисбаланс як у тиреоїдній, так і у гіпофізарно-яєчниковій осях з ліквідацією гіперпролактинемії. У 41,2% жінок II групи, незважаючи на покращання гормональних характеристик, збереглися гіперпролактинемія, клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я, у тому числі порушення МЦ і фертильності.

Пролонгація замісної терапії левотироксином з включенням каберголіну у жінок II групи вже через 9 міс сприяла статистично достовірному покращанню гормональних взаємовідношень як у тиреоїдній, так і у гіпофізарно-яєчниковій осях зі зниженням частоти клінічних проявів порушень у репродуктивній сфері, які через 12 міс статистично не відрізнялися від показників у жінок I групи.

Заместительная терапия левотироксином в сбалансировании гормональных взаимоотношений при субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста
Б.М. Венцовский, Л.М. Варченко

Назначение левотироксина в течение 6 мес у 80 женщин репродуктивного возраста с субклиническим гипотиреозом в 58,8% случаев способствовало нормализации гормональных взаимоотношений в гипофизарно-яичниковой оси с ликвидацией нарушений репродуктивной системы. У 41,2% женщин сохранились гормональные нарушения с гиперпролактинемией, и им была продлена заместительная терапия с включением селективного блокатора дофаминовых рецепторов каберголина. Уже через 9 и, особенно, через 12 мес такого лечения была достигнута как нормализация гормонального профиля, так и ликвидация клинических проявлений нарушений в репродуктивной системе.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, каберголин, нарушения менструального цикла, репродуктивная система, гормоны.

Позитивні зміни гормональних характеристик сумарно у I і II групах сприяли спонтанному настанню вагітності у 62,5% жінок з безплідністю.

ВИСНОВКИ

1. Субклінічний гіпотиреоз у жінок репродуктивного віку характеризується порушеннями гормональних взаємовідношень у гіпофізарно-яєчниковій осі з гіперпролактинемією та клінічними проявами порушень менструального циклу, органічними гінекологічними захворюваннями і проблемами з фертильністю.

2. Замісна монотерапія левотироксином протягом 6 міс сприяла нормалізації гормонального дисбалансу з ліквідацією гіперпролактинемії більше ніж у половини жінок.

3. Пролонгацію замісної терапії потребують приблизно 4 з 10 жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом, яку доцільно доповнити додатковою корекцією гіперпролактинемії каберголіном у перші 4 тиж пролонгації. Таке лікування нормалізує гормональні взаємовідношення, ліквідовуючи гіперпролактинемію, і покращує клінічні показники.

Substitution therapy with levothyroxine in balancing of hormonal interactions at subclinical hypothyroidism in reproductive-age women
B.M. Ventskovskii, L.M. Varchenko

6 months levothyroxine appointment in 80 reproductive-age women with subtypical hypothyroidism contributed to the normalization of hormonal interactions in the pituitary-ovarian axis with the elimination of reproductive system disorders in 58,8% cases. Hormonal disorders with hyperprolactinemia persisted in 41,2% of women, so they continued substitution therapy with the inclusion of selective dopamine receptor blocker of cabergoline. After 9, and even more after 12 months of this treatment, both the normalization of the hormonal profile and the elimination of clinical manifestations of disorders in the reproductive system were achieved.

Key words: hyperprolactinemia, cabergoline, menstrual disorders, reproductive system, hormones.

Сведения об авторах

Венцовский Борис Михайлович – Венцовский Борис Михайлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13

Варченко Лесья Михайловна – Киевский городской эндокринологический центр, 01034, г. Киев, ул. Рейтарская, 22; тел. (097) 910-01-37. E-mail: turyan2002@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комисова Т.Е., Тананакина Т.П., Паринов Р.А., Степченко Р.П. Эстральный цикл самок крыс при экспериментальном субклиническом гипотиреозе. Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины // Белорусско-Украинский сборник научных работ. – Гродно: ГрГМУ, 2014. – С. 82–85.
2. Оксюта В.М. Клініко-діагностичні аспекти порушень репродуктивної функції у жінок із безпліддям на фоні гіпотиреозу [Текст] / В.М. Оксюта // Науковий вісник Ужгородського університету; відп. ред. В.І. Русин. – Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2012. – Вип. 1 (43). – С. 134–137.
3. Пасечко Н.В. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції / Н.В. Пасечко, С.В. Гнат, І.І. Свистун, Л.В. Наумова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 1. – С. 98–101.
4. Рикова О.В. Гіперпролактинемія: оптимальний алгоритм лабораторної діагностики / О.В. Рикова // Здоров'я жінчини. – 2016: 3(109): 126–128.
5. Татарчук Т.Ф. Антитканевые аутоантитела у девочек препубертатного и пубертатного периода, страдающих аутоиммунным тиреоидитом / Т.Ф. Татарчук, Н.Б. Зелинская, И.В. Бачинская // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2. – Ч. 1 (62). – С. 232–233.
6. Юнусов А.А. Изменение гормонального статуса при гипо- и гипертиреозе у женщин репродуктивного возраста / А.А. Юнусов, Е.В. Галиулина // Вестник КРСУ. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 194–197.
7. Borromeo V et. al. A novel monoclonal antibody-based enzyme-linked immunosorbent assay to determine luteinizing hormone in bovine plasma. Domestic Animal Endocrinology: 2014 (48): P. 145–157. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.03.004>
8. Dunn, D. Hypothyroidism in women. D. Dunn, C. Turner NursWomens Health. –2016. – V. 20 (1). – P. 93–98.
9. Feldthusen A.-D., Pedersen P.L., Toft Kristensen T., Ellervik C., Kvetny J. Corrigendum to «Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity; The Danish General Suburban Population Study». Journal of Pregnancy. 2017; 201:11. doi:10.1155/2017/9864034.
10. Grossmann M, Hoermann R, Francis C, Hamilton EJ, Tint A, Kaitu'u-Lino T, et al. Measuring thyroid peroxidase antibodies on the day nulliparous women present for management of miscarriage: a descriptive cohort study. Reprod Biol Endocrinol. 2013; 11:40.
11. Kazanavicius et al.: Effect of triiodothyronine on hyperandrogenism in women. Thyroid Research 2013;6(Suppl 2):A27. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A27>
12. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014; 3:76-94.
13. Weghofer A., Barad D.H., Darmon S., Kushnir V.A., Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? Reprod. Biol. Endocrinol. 14, 26 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0162-0>

Статья поступила в редакцию 19.09.2018