

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОК ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГИПОТИРЕОЗОМ

Халимова З.Ю.¹, Гафурова Д. К.²

Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова¹
Андижанский Государственный Медицинский Институт²

Аннотация

Цель исследования - изучить гормонально-инструментальную характеристику пациенток фертильного возраста с гипотиреозом

Материал и методы исследования. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты обследования и лечения 57 женщин репродуктивного возраста (16-49 лет). Обследуемые пациентки были распределены на 2 группы: 1 группа: 28 женщин с субклиническим гипотиреозом, 2 группа: 29 женщин – с манифестным гипотиреозом. 20 здоровых лиц составили группу контроля. Методы исследования: сбор клинических данных, статистический анализ полученных данных.

Результаты исследования. По нашим данным, гормональные проявления нарушений в репродуктивной сфере у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом, проявляющимся дисбалансом гормональных взаимоотношений: при субклиническом гипотиреозе: ФСГ-5,41 мМЕ/мл, ЛГ 6,72- мМЕ/мл, ЛГ/ФСГ-1,2; E2-65,1 нг/мл, П-2,9 нг/мл, ПрЛ-37,3 нг/мл; при манифестном гипотиреозе: ФСГ-4,94 мМЕ/мл, ЛГ-2,61 мМЕ/мл, ЛГ/ФСГ-0,5, E2-56,3 нг/мл, П-1,8 нг/мл, ПрЛ-113,1 нг/мл).

Выводы. 1. При субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста повышение уровня ТТГ (2,98 мМЕ/мл) на фоне нормального уровня Т4 в крови (1,12 мМЕ/мл), при одновременном повышении титра АТПО (23,4 ЕД/мл), сопровождаются, наряду с высокой коморбидностью, ухудшением всех показателей качества жизни.

2. Гормональные нарушения характеризовались явлениями вторичного гипогонадизма на фоне гиперпролактинемии и гипотиреоза.

3. Эхографические изменения при субклиническом гипотиреозе были следующими: наблюдались признаки умеренной гипоплазии ЩЖ и уменьшения линейных размеров перешейка железы. Показатели измерений органа у женщин с МГТ свидетельствуют об углублении проявлений гипоплазии (изменения в объеме долей ЩЖ) ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фертильность, женщины, гипотиреоз

GIPOTERIOZ BILAN XASTALANGAN FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA GORMONAL-INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARNING XUSUSIYATLARI

Xalimova Z.Y.¹, Gafurova D.K.²

Akademik Y.H. To'raqulov nomidagi O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi¹
Andijon davlat tibbiyot instituti²

Annotatsiya

Tadqiqotning maqsadi hipotiroidizm bilan og'riqan tug'ish yoshidagi bemorlarning gormonal va instrumental xususiyatlarini o'rganish edi.

Materiallar va tadqiqot usullari. Tadqiqotda reproduktiv yoshdagi (16-49 yosh) 57 nafar ayolni tekshirish va davolash natijalari retrospektiv tahlil qilindi. Tekshiruvdan o'tgan bemorlar 2 guruhga bo'lingan: 1-guruh: subklinik hipotiroidizmi bo'lgan 28 ayollar, 2-guruh: ochiq hipotiroidi bo'lgan 29 ayollar. Nazorat guruhini 20 nafar sog'lom odam tashkil etdi. Tadqiqot usullari: klinik ma'lumotlarni to'plash, olingan ma'lumotlarni statistik tahlil qilish.

Tadqiqot natijalari. Bizning ma'lumotlarga ko'ra, subklinik va ochiq hipotiroidizmi bo'lgan ayollarda reproduktiv kasalliklarning gormonal namoyon bo'lishi, gormonal munosabatlarning nomutanosibligi bilan namoyon bo'ladi: subklinik hipotiroidizm: FSH-5,41 mME / ml, LH 6,72 mME / ml, LH / FSH-1, 2; E2-65,1 ng/ml, P-2,9 ng/ml, PrL-37,3 ng/ml; yaqqol hipotiroidizm bilan: FSH-4,94 mME/ml, LH-2,61 mME/ml, LH/FSH-0,5, E2-56,3 ng/ml, P-1,8 ng/ml, PrL- 113,1 ng/ml).

Xulosa. 1. Reproaktiv yoshdagi ayollarda subklinik hipotiroidizm qondagi T4 ning normal darajasi (1,12 mIU/ml) fonida TSH darajasining oshishi (2,98 mIU/ml), ATPO titrini oshirishda (23,4 U/ml), yuqori komorbidlik bilan birga, hayot sifatining barcha ko'rsatkichlarining yomonlashuvi bilan birga keladi.

2. Gormonal buzilishlar giperprolaktinemiya va hipotiroidizm fonida ikkilamchi gipogonadizm hodisalari bilan tavsiflangan.

3. Subklinik hipotiroidizmda exografik o'zgarishlar quyidagicha bo'lgan: qalqonsimon bezning mo''tadil gipoplaziyasi belgilari va bez istmusining chiziqli o'lchamlari kamaygan. MHT bo'lgan ayollarda organning o'lchovlari gipoplaziya namoyon bo'lishining kuchayishini ko'rsatadi (qalqonsimon loblar hajmining o'zgarishi) ($p < 0,001$).

Kalit so'zlar: fertillik, ayollar, hipotiroidizm

FEATURES OF HORMONAL-INSTRUMENTAL INDICATORS OF FEMALE PATIENTS OF FERTILE AGE WITH HYPOTHYROIDISM

Khalimova Z.Y.¹, Gafurova D.K.²

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan named after academician E.Kh. Turakulov¹
Andijan State Medical Institute²

Abstract

The purpose of the study was to study the hormonal and instrumental characteristics of patients of childbearing age with hypothyroidism.

Material and research methods. The study retrospectively analyzed the results of examination and treatment of 57 women of reproductive age (16-49 years). The examined patients were divided into 2 groups: group 1: 28 women with subclinical hypothyroidism, group 2: 29 women with overt hypothyroidism. 20 healthy individuals made up the control group. Research methods: collection of clinical data, statistical analysis of the data obtained.

Research results. According to our data, hormonal manifestations of reproductive disorders in women with subclinical and overt hypothyroidism, manifested by an imbalance of hormonal relationships: in subclinical hypothyroidism: FSH-5.41 mIU/ml, LH 6.72-mIU/ml, LH/FSH-1,2; E2-65.1 ng/ml, P-2.9 ng/ml, PrL-37.3 ng/ml; with overt hypothyroidism: FSH-4.94 mIU/ml, LH-2.61 mIU/ml, LH/FSH-0.5, E2-56.3 ng/ml, P-1.8 ng/ml, PrL- 113.1 ng/ml).

Conclusions. 1. In subclinical hypothyroidism in women of reproductive age, an increase in the level of TSH (2.98 mIU / ml) against the background of a normal level of T4 in the blood (1.12 mIU / ml), while increasing the titer of ATPO (23.4 U / ml), are accompanied, along with high comorbidity, by a deterioration in all indicators of the quality of life.

2. Hormonal disorders were characterized by phenomena of secondary hypogonadism against the background of hyperprolactinemia and hypothyroidism.

3. Echographic changes in subclinical hypothyroidism were as follows: there were signs of moderate thyroid hypoplasia and a decrease in the linear dimensions of the isthmus of the gland. Measurements of the organ in women with MHT indicate an increase in the manifestations of hypoplasia (changes in the volume of thyroid lobes) (p<0.001).

Keywords: fertility, women, hypothyroidism

Актуальность. Заболевания щитовидной железы поражают почти 14% взрослых женщин и являются одними из наиболее распространенных эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста [1]. Примечательно, что женский пол, по-видимому, является независимым фактором риска дисфункции щитовидной железы, поскольку женщины в 3-5 раз чаще лечатся от заболеваний щитовидной железы, чем мужчины [2, 3]. Точно так же более высокие шансы заболевания щитовидной железы были зарегистрированы в

некоторых подгруппах, таких как люди с избыточным весом или население Восточной Азии [4, 5]. К сожалению, многие заболевания щитовидной железы связаны с неблагоприятными последствиями для репродуктивного и метаболического здоровья [6]. Например, субклинический гипотиреоз (СГ) связан с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), нарушением репродуктивной функции, характеризующимся гиперандрогенией, овуляторной дисфункцией и морфологией поликистозных яичников [7]. У женщин с СПКЯ субклинический гипотиреоз связан с сопутствующими заболеваниями, такими как дислипидемия и резистентность к инсулину [8]. Среди женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, такими как болезнь Грейвса или тиреоидит Хашимото, показатели бесплодия приближаются к 50%, наряду с более высокой распространенностью преждевременной недостаточности яичников [9, 10].

Заболевания щитовидной железы влияют на женскую репродуктивную функцию плеiotропным образом, оказывая как прямое, так и косвенное воздействие на различные уровни женской репродуктивной оси [11]. На гипоталамо-гипофизарном уровне гормоны щитовидной железы (ТГ) регулируют секрецию ксипептина и секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) как непосредственно, так и посредством метаболических сигналов, таких как пролактин и лептин. Кроме того, ТГ влияет на биологическую доступность половых стероидов посредством изменений в связывающих белках. Эутиреоидный статус способствует нормальному функционированию и развитию женской репродуктивной системы и регулирует развитие плаценты и плода во время беременности [12].

Установлено, что овариальный резерв уменьшается с возрастом. Антимюллеровский гормон (АМГ) является предпочтительным тестом для определения овариального резерва и рекомендуется для женщин в возрасте 35 лет и старше [12]. На практике многие женщины моложе 35 лет имеют низкий овариальный резерв. Выявление факторов риска у молодых женщин поможет нам лечить их до начала протокола стимуляции яичников для достижения беременности.

Вышеуказанное послужило причиной для настоящего исследования.

Цель исследования – изучить клинико-демографическую характеристику пациенток фертильного возраста с гипотиреозом.

Материал и методы исследования. В исследовании ретроспективно проанализированы результаты обследования и лечения 57 женщин репродуктивного возраста (16-49 лет). Обследуемые пациентки были распределены на 2 группы:

1 группа: 28 женщин с субклиническим гипотиреозом (СГТ)

2 группа: 29 женщин – с манифестным гипотиреозом (МГТ).

20 здоровых лиц составили группу контроля

Консультативный прием и обследование женщин с нарушением репродуктивной функции осуществляли на клинических базах кафедр эндокринологии Андижанского государственного медицинского института.

Методы исследования: сбор клинических данных, статистический анализ полученных данных, исследование гормонов – ЛГ, ФСГ, ПРЛ, Э2, ТТГ, свободный Т4, а/т ТПО, УЗИ матки – определение объема яичников, количество антральных фолликулов.

Критерии включения: девушки, женщины, возраст от 16 до 49 лет, гипотиреоз

Критерии исключения: больные с тяжелыми соматическими заболеваниями и другими эндокринопатиями, беременные женщины, инфаркты, инсульты, дети и подростки, мужчины, возраст старше 49 лет.

Статистическое программное обеспечение Microsoft Excel и STATISTICA_6 использовалось для статистического анализа, и $P < 0,05$ считалось значимой разницей. Количественные данные с нормальным распределением выражали как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты исследования. В таблице 1 дано распределение осмотренных пациентов по возрасту.

Из таблицы 1 следует, что преобладающее большинство женщин были в возрасте от 18 до 44 лет: 50 (87.7%), то есть молодой и трудоспособный возраст.

В таблице 2 представлено среднее содержание в крови гормонов тиреоидной и гипофизарно-яичниковой оси у женщин с СГТ и МГТ (на 7 день цикла).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту (ВОЗ, 2017 г) (n=100).

Возраст, лет	Число женщин	Итого
18-44 (молодой возраст)	50 (87.7%)	50 (87.7%)
45-59 (средний возраст)	7 (12.3%)	7 (12.3%)
60-74 (пожилой возраст)	-	-
75 и старше (старческий возраст)	-	-
Всего: n = 57	57 (100,0%)	57 (100%)

Таблица 2

Среднее содержание в крови гормонов тиреоидной и гипофизарно-яичниковой оси у женщин с СГТ и МГТ (на 7 день цикла).

Уровень гормонов в крови	I группа (СГТ n=28)	II группа (МГТ n=29)	Контроль n=20	p
ПрЛ, нг/мл	37,3± 8,91*	113,1± 13,11**	4,3±0,5	<0,0001
ФСГ, мМЕ/мл	5,41± 1,3*	4,94± 1,9*	8,9±2,4	>0,005
ЛГ, мМЕ/мл	6,72± 1,1*	2,61± 1,7*	12,7±2,1	< 0,005
ЛГ/ФСГ	1,2± 0,09	0,5± 0,1	1,42± 0,06	< 0,005
ТТГ, мМЕ /л	5,14± 0,23*	6,49± 0,16*	2,2±0,3	>0,005
Т4, нг/мл	1,13± 0,3*	1,35± 0,4*	16,5 ±0,5	>0,005
Е2, нг/мл	69,1± 2,3*	76,1± 1,9*	656,3 ±42,3	>0,005

Примечание: p – достоверность различий между группами, где *- это $p < 0,005$, **- $p < 0,0001$ это достоверность различий с контролем.

По нашим данным, гормональные проявления нарушений в репродуктивной сфере у женщин с субклиническим и манифестным гипотиреозом, проявляющимся дисбалансом гормональных взаимоотношений: при субклиническом гипотиреозе: ФСГ-5,41 мМЕ/мл, ЛГ 6,72- мМЕ/мл, ЛГ/ФСГ-1,2; Е2-65,1 нг/мл, П-2,9 нг/мл, ПрЛ-37,3 нг/мл; при манифестном гипотиреозе: ФСГ-4,94 мМЕ/мл, ЛГ-2,61 мМЕ/мл, ЛГ/ФСГ-0,5, Е2-56,3 нг/мл, П-1,8 нг/мл, ПрЛ-113,1 нг/мл).

Важной характеристикой гормонального гомеостаза, определяющего женскую фертильность есть соотношение ЛГ/ФСГ. Нами обнаружено существенное снижение данного соотношения у женщин обеих групп, которое у здоровых женщин в позднюю фолликулярную фазу не снижается менее 1,5. В то же время, в группе с МГТ соотношение ЛГ/ФСГ более чем в 2 раза меньше, чем у женщин с СГТ ($p < 0,001$).

Интересны данные о содержании Прл в крови женщин с гипотиреоидными состояниями. Согласно приведенным результатам, уже при СГТ наблюдалась гиперпролактинемия. Так, по данным последних исследований, верхняя допустимый предел нормы для данного показателя составляет 25 нг/мл. У женщин с МГТ выявлено значительное, статистически достоверное по сравнению с пациентками с СГТ, повышение уровня Прл в крови ($p < 0,001$), что свидетельствует об углублении гиперпролактинемии.

Следующим шагом наших исследований было изучение данных УЗИ щитовидной железы у пациенток.

УЗИ ЩЖ, проведенное у женщин I группы, только в 8 случаях (7,1%) выявило структурные изменения в железе. В свою очередь, у всех обследованных женщин II группы по МГТ выявлены те или иные эхографические структурные изменения паренхимы железы выраженностью значительно превышали показатели у женщин с СГТ (таблица 3.). Если у женщин I группы по СХТ эхографические структурные изменения в ЩЖ при сканировании занимали не более 15% поля зрения, то у женщин II группы по МГТ изменения распространялись почти на 70% поля зрения, что почти в 5 раз больше, чем в женщин с СГТ.

Таблица 3

Ультразвуковое исследование органов малого таза и ЩЖ при СГТ и МГТ.

Общее количество женщин	I группа (СГТ n=50)	II группа (МГТ n=50)
Структурные изменения в щитовидной железе	3 (7,1%)	5 (10%)
Сниженная эхогенность	2(2,7%)	3 (6,2%)
Эхогенная неоднородность	3 (4,4%)	7 (13,8%)
Очаговые изменения	16 (32%)	16 (32,3%)
Диффузные изменения	19 (37%)	15 (30,5%)
Кистозные образования	9 (17%)	4(8%)

Современные литературные данные свидетельствуют о том, что суммарный объем нормальной ЩЖ (объем левой доли+ объем правой доли без учета размеров перешейка) составляет примерно 18 см³ [7,18,19]. Результаты измерений объема ЩЖ и ширины перешейка ЩЖ при УЗИ у женщин репродуктивного возраста при полученных нами СГТ и МГТ представлены в таблице 4.

Результаты обследования свидетельствуют о том, что уже при СГТ наблюдались признаки умеренной гипоплазии ЩЖ и уменьшения линейных размеров перешейка железы. Показатели измерений органа у женщин с МГТ свидетельствуют об углублении проявлений гипоплазии (изменения в объеме долей ЩЖ) ($p < 0,001$). Интересно, что уменьшение объема ЩЖ происходит в большей степени за счет правой доли: при СГТ разница в объеме 59 составило 20%; у женщин с МГТ разница между объемами правой и левой доли ЩЖ составила 8,7%.

Ультразвуковое исследование органов малого таза и ЩЖ при СГТ и МГТ.

Размеры щитовидной железы	I группа (СГТ n=50)	II группа (МГТ n=50)
Суммарный объем правой и левой доли ЩЗ	16,6±1,6*	11,3±1,8
Ширина перешейка	0,87± 0,2**	0,36± 0,1

Примечание: р – достоверность различий между группами, где *- это $p < 0,005$, **- $p < 0,0001$ это достоверность различий с контролем.

Выводы. 1. При субклиническом гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста повышение уровня ТТГ (2,98 мМЕ/мл) на фоне нормального уровня Т4 в крови (1,12 мМЕ/мл), при одновременном повышении титра АТПО (23,4 ЕД/мл), сопровождаются, наряду с высокой коморбидностью, ухудшением всех показателей качества жизни.

2. Гормональные нарушения характеризовались явлениями вторичного гипогонадизма на фоне гиперпролактинемии и гипотиреоза.

3. Эхографические изменения при субклиническом гипотиреозе были следующими: наблюдались признаки умеренной гипоплазии ЩЖ и уменьшения линейных размеров перешейка железы. Показатели измерений органа у женщин с МГТ свидетельствуют об углублении проявлений гипоплазии (изменения в объеме долей ЩЖ) ($p < 0,001$).

Список литературы:

1. Strikić Đula I., Pleić N., Babić Leko M., Gunjača I., Torlak V., Brdar D., Punda A., Polašek O., Hayward C., Zemunik T. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. //Biology. 2022;11:394. doi: 10.3390/biology11030394.
2. Stoll K. Disparities in Thyroid Screening and Medication Use in Quebec, Canada. //Health Equity. 2019;3:328–335. doi: 10.1089/heap.2018.0051.
3. Abdulla J., Abubaker F., Saber F.A. Thyroid dysfunction among adults in Bahrain: A hospital-based study. // Neuro Endocrinol. Lett. 2020;41:1–9.
4. Song R.H., Wang B., Yao Q.M., Li Q., Jia X., Zhang J.A. The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. //Front. Immunol. 2019;10:2349. doi: 10.3389/fimmu.2019.02349
5. Dhillon-Smith R.K., Tobias A., Smith P.P., Middleton L.J., Sunner K.K., Baker K., Farrell-Carver S., Bender-Atik R., Agrawal R., Bhatia K., et al. The

- Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. //J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020;105:2667–2677. doi: 10.1210/clinem/dgaa302.
6. Shekhar S., Hall J.E., Klubo-Gwiezdzinska J. The Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis and Sleep. //Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2020;17:8–14. doi: 10.1016/j.coemr.2020.10.002.
 7. Fatima M., Amjad S., Sharaf Ali H., Sr., Ahmed T., Khan S., Raza M., Inam M. Correlation of Subclinical Hypothyroidism With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) //Cureus. 2020;12:e8142. doi: 10.7759/cureus.8142.
 8. de Medeiros S.F., de Medeiros M.A.S., Ormond C.M., Barbosa J.S., Yamamoto M.M.W. Subclinical Hypothyroidism Impact on the Characteristics of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. A Meta-Analysis of Observational Studies. //Gynecol. Obstet. Investig. 2018;83:105–115. doi: 10.1159/000485619
 9. Quintino-Moro A., Zantut-Wittmann D.E., Tambascia M., Machado H.d.C., Fernandes A. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. //Int. J. Endocrinol. 2014;2014:982705. doi: 10.1155/2014/982705.
 10. Hsieh Y.T., Ho J.Y.P. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency—A nationwide Health Insurance Research Database study. //Hum. Reprod. 2021;36:1621–1629. doi: 10.1093/humrep/deab025.
 11. Silva J.F., Ocarino N.M., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. Biol. Reprod. 2018;99:907–921. doi: 10.1093/biolre/iocy115.
 12. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. // Int J Mol Sci. 2023 Jun 6;24(12):9815. doi: 10.3390/ijms24129815.