

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Сумський Державний Університет
Медичний інститут

УДК: 616.441-008.64-079.2-084-055.26(043.3)

Холодов Богдан Ігорович

**Оцінка впливу замісної гормоно-терапії
гіпотиреозу на стан вагітності та виношування
плоду**

14.01.38 – загальна практика-сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

заступник декана факультету
післядипломної медичної освіти,
кандидат медичних наук доцент
кафедри сімейної медицини
з курсами пропедевтики внутрішніх
хвороб та ендокринології
Мелеховець Оксана Костянтинівна

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	3
Вступ	4
Розділ 1. Огляд Літератури	6
1.1. Щитовидна залоза та її вплив на репродуктивну функцію жінки.	6
1.2. Етіологія, патогенез та механізм впливу гіпотиреозу на протікання вагітності.	9
1.3. Особливості діагностики гіпотиреозу під час вагітності.	13
1.4. Сучасні уяви про ендокринне безпліддя.	19
Розділ 2. Контингент та методи дослідження	21
2.1. Загальна характеристика обстежених	21
2.2. Методи дослідження.	24
Розділ 3. Результати власних досліджень та їх обговорення	28
3.1. Клініко-лабораторна характеристика жінок з гіпотиреозом	28
Висновки	34
Практичні рекомендації	34
Список використаних джерел	34

Перелік умовних скорочень

ЗГТ – замісна гормоно-терапія

ЩЗ – щитовидна залоза

T4 – тироксин

T3 – трийодтиронін

ТТГ – тиреотропний гормон

ТРГ – тиреотропін-релізінг гормон

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ТЗГ – тироксин-зв'язувальний глобулін

ХГ – хоріонічний гонадотропін

НЛФ – недостатність лютеїнової фази

АТ-ТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази

ВСТУП

Гіпотиреоз – захворювання щитовидної залози, при якому знижується її продуктивність, тиреоїдних гормонів виробляється менше чим необхідно організму для нормальної життєдіяльності[1].

За результатами популяційних досліджень, поширеність гіпотиреозу серед вагітних становить 2-3 %. Серед них близько двох третин мають субклінічний та 0,5 % – маніфестний гіпотиреоз. За даними багатьох дослідників, тільки 20-30% жінок з гіпотиреозом мають клінічні прояви гіпотиреозу, у інших, як правило, захворювання протікає без симптомів [2].

Патологія ЩЗ негативно впливає на перебіг вагітності, розвиток плода й адаптацію новонародженого. Тиреоїдна дисфункція загрожує викиднями, передчасними пологами, відшаруванням плаценти, преєклампсією, післяпологовим тиреоїдитом у матері, а також зниженням інтелектуального потенціалу народжених дітей [3].

В даний час, на жаль, в практиці акушерів-гінекологів немає програми скринінгу всіх вагітних на гіпотиреоз, але, з огляду на ускладнення, виникаючи при вагітності, які можуть бути пов'язані з гіпотиреозом, скринінг необхідний для всіх жінок високого ризику перинатальних ускладнень.

Враховуючи шкідливий вплив гіпотиреозу на здоров'я матері та плода, надзвичайно важливо діагностувати захворювання ще на етапі планування вагітності, оскільки потреба в тиреоїдних гормонах під час вагітності зростає.

Мета роботи

Оцінити вплив ЗГТ L-тироксином на стан вагітності та виношування плоду при гіпофункції ЩЗ.

Задачі дослідження

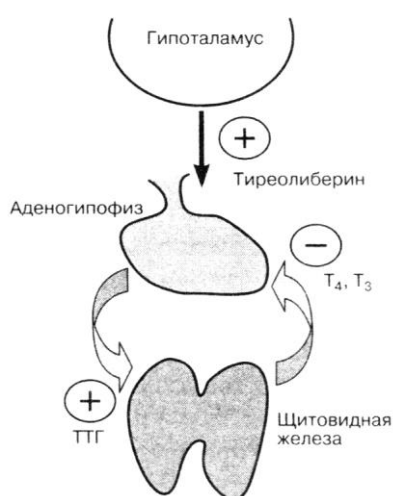
- Скринінг гіпотиреозу серед жінок, що хворіють на безпліддя
- Оцінити ефект ЗГТ на безпліддя
- Вплив гіпофункції ЩЗ на менструальні цикли у жінок та дівчат
- Оцінити вплив ЗГТ на виношування вагітності при гіпотиреозі

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Щитовидна залоза (ЩЗ) та її вплив на репродуктивну функцію жінки.

Основна функція ЩЗ – забезпечення організму достатньою кількістю тиреоїдних гормонів, необхідних для нормального функціонування практично всіх органів та систем організму. Вони регулюють процеси розвитку, дозрівання, оновлення майже всіх тканин та органів і мають надзвичайно велике значення для закладення і розвитку головного мозку плода, формування інтелекту дитини, росту і дозрівання скелету, статевої системи, впливають на статевий розвиток, менструальну функцію та фертильність. [4].



Вихідним матеріалом для синтезу тиреоїдних гормонів (тироксину - Т4 і трийодтіроніна - Т3) є амінокислота тирозин і йод.

Фізіологічне споживання йоду становить 120-140 мкг / добу. Йод надходить в організм з харчовими продуктами, активно захоплюється щитовидною залозою з кровотоку. У фолікулах щитовидної залози відбувається йодування тиреоглобуліну з утворенням попередників тиреоїдних гормонів (монойодтирозину і дийодтирозина), а потім і Т4 і Т3. У кровотік надходять в основному Т4 і Т3, а попередники тиреоїдних гормонів піддаються дейодуванню, і звільнений йод використовується знову для утворення Т4 і Т3.

Більш 90-95% органічного йоду крові доводиться на частку Т4, а на частку Т3 - незначна кількість.

Гормональною активністю володіють тільки вільні Т4 і Т3, але їх частка в кровотоці мізерно мала - відповідно 0,03 і 0,3% від загального вмісту в сироватці. Переважна кількість Т4 і Т3 (75 і 80% відповідно) пов'язано з транспортними білками і в першу чергу - з тироксинзв'язуючим глобуліном[5].

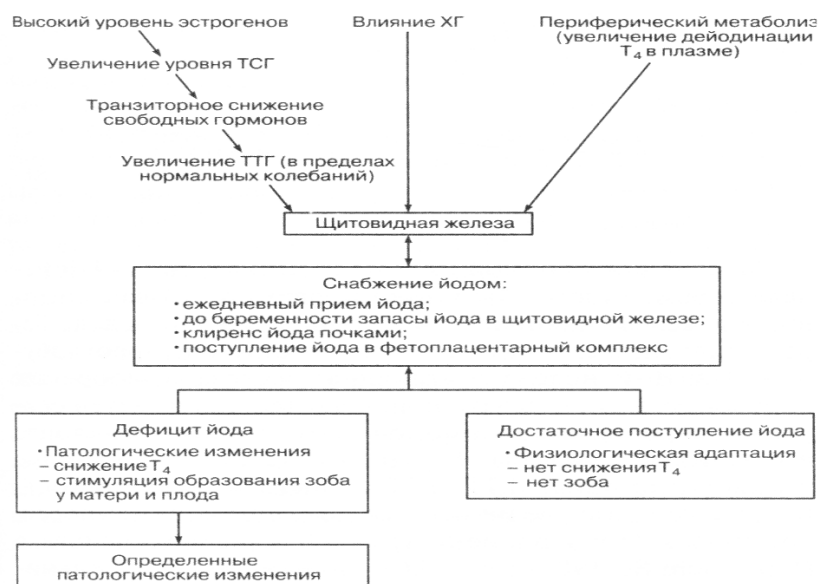
Головним стимулятором Т4 і Т3 є тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ). У свою чергу Т4 і Т3 інгібують секрецію ТТГ за механізмом зворотного зв'язку, впливаючи на тиреотропні клітини гіпофіза.

Функція ЩЗ тісно пов'язана з системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, перш за все, завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції ЩЗ належить до найважливішої ланки нейроендокринної системи і здійснює суттєвий вплив на репродуктивну функцію. Порушення функції ЩЗ можуть стати причиною передчасного або пізнього статевого дозрівання, розладів менструального циклу, ановуляції, неплідності, невиношування вагітності, патології плода. В свою чергу, стан репродуктивної системи має виражений вплив на функцію ЩЗ. Це підтверджується зміною тиреоїдної функції під час вагітності та лактації, при доброякісних

пухлинах та гіперпластичних процесах жіночих статевих органів, у пацієнток із дисфункціональними матковими кровотечами [7].

Функцію ЩЗ регулює тиреотропний гормон (ТТГ) гіпофіза, секрецію якого контролює тиреотропін-релізінг гормон (ТРГ) гіпоталамуса. ТРГ також стимулює секрецію пролактину. Доведено, що лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), людський хоріонічний гонадотропін та ТТГ є складними глікопротеїдами, які складаються з α - та β -субодиниць. Структура α -субодиниці ЛГ, ФСГ, хоріонічного гонадотропіну і ТТГ ідентична, а β -субодиниця – специфічна для кожного гормону і визначає його лютеїнізуючу, фолікулостимулюючу та тиреотропну активність[8].

Естрогени стимулюють функцію ЩЗ за рахунок інтенсифікації синтезу тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці. Експериментальні дослідження показали наявність рецепторів до ТТГ і Т3 в яєчнику, що визначає можливість прямого впливу дисфункції ЩЗ на стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла. Передня частка гіпофіза є основною ланкою, за допомогою якої відбувається взаємозв'язок між яєчниками та ЩЗ[11]. Естрогени і тиреоїдні гормони можуть змінювати екскрецію ТТГ та пролактину, впливаючи на різні рівні регуляції утворення і секреції ТРГ та специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофіза. Дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса та гіпофіза, порушуючи таким чином механізм позитивних та негативних зворотних зв'язків[10].



При захворюваннях ЩЗ з порушенням тиреотропної функції гіпофіза змінюється продукція і синхронність викиду ТРГ – одного з регуляторів пульсаторного виділення гонадоліберину. Таким чином, чітко визначається багатосторонній механізм впливу патології ЩЗ на менструальну і репродуктивну функції жінки. Поряд з цим є відмінності в порушеннях репродуктивної системи залежно від форми патології ЩЗ [15].

1.2. Етіологія, патогенез та механізм впливу гіпотиреозу на протікання вагітності.

Гіпотиреоз – це синдром, зумовлений гіпофункцією ЩЗ і/або недостатнім впливом тиреоїдних гормонів на периферійні тканини. Розповсюдженість гіпотиреозу в популяції складає 0,2-2%, а серед жінок репродуктивного віку цей показник сягає 2-5%. Гіпотиреоз – найчастіший варіант порушення функції ЩЗ, у тому числі у жінок із неплідністю. Його частота в цій групі жінок перебуває в межах від 2 до 25 %. [5].

Класифікація. За МКХ-10 розрізняють такі форми гіпотиреозу:

Е 01.8 Набутий гіпотиреоз внаслідок йодної недостатності БДВ

Е 03 Інші форми гіпотиреозу

Е 03.0 Природжений гіпотиреоз з дифузним зобом

Е 03.1 Природжений гіпотиреоз без зоба

Е 03.2 Гіпотиреоз, спричинений медикаментами та іншими екзогенними речовинами

Е 03.3 Постінфекційний гіпотиреоз

Е 03.9 Гіпотиреоз, неуточнений

Гіпотиреоз поділяють на форми за кількома критеріями:

1. За рівнем ураження розрізняють такі форми гіпотиреозу:

- первинний, зумовлений різноманітними патологічними процесами в самій залозі (90—95 % усіх випадків гіпотиреозу);

- вторинний, зумовлений недостатністю тиреотропіну гіпофіза з наступною гіпофункцією щитоподібної залози;

- третинний, зумовлений недостатністю тироліберину гіпоталамуса з наступною гіпофункцією аденогіпофіза і щитоподібної залози;

- периферійний, зумовлений недостатністю периферійних ефектів тиреоїдних гормонів на тлі достатньої їх секреції.

2. За часом виникнення розрізняють гіпотиреоз:

- природжений;

- набутий:

- у дітей;

- у дорослих.

3. За ступенем тяжкості гіпотиреоз поділяють на:

- субклінічний (прихований, латентний) - без або майже без клінічних проявів; концентрація тиреоїдних гормонів - у межах норми, базальний рівень тиреотропіну в крові підвищений, надмірне підвищення секреції тиреотропіну у відповідь на введення тироліберину;

- маніфестний - різноманітні прояви від моно- та малосимптомних варіантів до найповнішої клінічної картини, яка може бути визначена як мікседема; типові лабораторні дані;

- гіпотиреоїдну кому - найтяжча форма, стан критичної декомпенсації.

Розрізняють первинний, вторинний і третинний гіпотиреоз, які поділяють на форми.

Первинний гіпотиреоз:

1. Природжені аномалії розвитку щитоподібної залози (аплазія, гіпоплазія, ектопія).
2. Генетичні дефекти ферментних систем, що беруть участь у синтезі тиреоїдних гормонів.
3. Запальні процеси, насамперед автоімунний тиреоїдит (гіпертрофічна й атрофічна форми), який на сьогодні є причиною розвитку набутого гіпотиреозу.
4. Пухлини щитоподібної залози (рідко).
5. Тяжкий ступінь йодної недостатності.
6. Операції на щитоподібній залозі.
7. Вплив йонізуючого випромінювання (зовнішнє або внутрішнє опромінення щитоподібної залози).
8. Лікарські засоби (тиреостатики, препарати йоду, літій, аміодарон).

Вторинний і третинний гіпотиреоз:

1. Природжені дефекти синтезу та секреції тиреотропіну чи тироліберину. Можуть бути ізольованими або (частіше) поєднуватися з недостатністю інших гіпофізарних чи гіпоталамічних гормонів.
2. Набуті порушення секреції тиреотропіну чи тироліберину внаслідок:
 - черепно-мозкових травм;
 - нейроінфекцій;
 - внутрішньочерепних пухлин;
 - судинних порушень (ішемія, крововилив);
 - гіпофізектомії;
 - променевої терапії захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи;
 - дії лікарських препаратів (деякі психотропні засоби тощо).

Периферійний гіпотиреоз:

1. Резистентність периферійних тканин до тиреоїдних гормонів (генетично зумовлений синдром).

2. Антитіла до тиреоїдних гормонів, які їх інактивують.

3. Посилена втрата тиреоїдних гормонів організмом (при нефрозі, ентероколіті)[18].

Патогенез гіпотиреозу визначається дефіцитом тиреоїдних гормонів, що, як відомо, мають широкий спектр впливу на фізіологічні функції та метаболічні процеси організму. Як наслідок пригнічуються всі види обміну, утилізація кисню тканинами, гальмуються окисні реакції, знижується активність різних ферментних систем, погіршується газообмін та основний обмін, що проявляється тяжкими порушеннями функцій нервової, серцево-судинної, ендокринної, травної та інших систем[14].

Гіпотиреоз - це синдром, обумовлений зниженням дії T4 і T3 на тканини-мішені. Найбільш часті причини гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку - хронічний аутоімунний тиреоїдит, дефіцит йоду, попередні втручання на щитовидній залозі (видалення, радіойодотерапії).

Рідше причиною гіпотиреозу є наявність блокуючих аутоантитіл до рецепторів ТТГ. У таких хворих причина гіпотиреозу обумовлена порушенням взаємодії ТТГ і ТТГ-рецепторів. Захворювання зустрічається рідко, але антитіла проникають до плоду і можуть викликати внутрішньоутробно неонатальний гіпотиреоз з усіма його наслідками.

Поширеність гіпотиреозу серед населення варіює залежно від місцевості проживання (йододефіцитні області), віку. При епідеміологічних дослідженнях в Європі частота гіпотиреозу у вагітних складає 2-4%, включаючи субклінічні і виражені прояви гіпотиреозу [8].

Аутоімунні порушення щитовидної залози нерідко починаються при вагітності. Деякі дослідники пояснюють це тим, що клітини плоду проникають в кровотік матері і, тривалий час персистують в ньому, можуть викликати сенсibiliзацію і розвиток аутоімунних порушень [20,22].

При вагітності у жінок з гіпотиреозом підвищений ризик ускладнень,

таких як затримка внутрішньоуробного розвитку плода, відшарування плаценти, гіпертензія, підвищення перинатальної смертності, збільшення вроджених аномалій розвитку плода.

Всім жінкам з виявленим гіпотиреозом повинна бути призначена замісна терапія ліво tiroксину в дозах, підібраних індивідуально з урахуванням гормональних порушень. Підбір адекватної терапії дозволяє провести вагітність з меншими ускладненнями, знизити частоту самовільних викиднів і передчасних пологів[31].

Найбільш важке проявлення гіпотиреозу при відсутності лікування - це розвиток гіпотиреоїдної коми, провокуючими факторами якої можуть бути крововтрата, виражена гіпоксія, травма, інфекція, прийом транквілізаторів. Гіпотиреоїдна кома може розвинутих при будь-якій формі гіпотиреозу. Клінічна картина - брадикардія, гіпотермія, гіпотонія, гіперкапнія (гіповентиляція легенів), набряки обличчя і кінцівок, симптоми ураження ЦНС.

Слід зазначити, що нерідко виявляють антитіла при нормальних рівнях гормонів ЩЗ. Багато дослідників відзначають, що навіть при нормальному рівні гормонів при наявності аутоантитіл резервні можливості ЩЗ значно знижені і це може вести до розвитку гіпотиреозу при вагітності. Деякі автори пов'язують з аутоімунним тиреоїдитом розвиток при вагітності таких ускладнень, як спонтанні викидні і передчасні пологи, вроджений гіпотиреоз плода за рахунок проникнення аутоімунних антитіл через плаценту[19].

1.3. Особливості діагностики гіпотиреозу під час вагітності.

Клінічні прояви гіпотиреозу залежать від ступеня тяжкості. При субклінічних порушеннях клінічні прояви схожі з симптомами вагітності - втома, втрата ваги, сонливість. В результаті схожих симптомів субклінічний гіпотиреоз часто не діагностується.

При вираженому гіпотиреозі симптоми цього захворювання при вагітності

ті ж, що і до вагітності:

- депресія, порушення пам'яті, загальмованість, парестезії;
- брадикардія, зниження серцевого викиду, глухість тонів серця, низька амплітуда зубців на ЕКГ, при ехокардіографії відзначається кардіомегалія;
- закрепи;
- зниження екскреції води нирками, що супроводжується набряками, серозним випотом;
- шкірні покриви сухі, холодні, нерідко шкіра лущиться; в зв'язку з затримкою рідини відмічається формування набряків, розвиток мікседеми. Волосся сухе, втрачає блиск, лице одутловате;
- нерідко відзначається анемія, гіперліпопротеїдемія з підвищенням рівнів холестерину і тригліцеридів; може бути збільшення ваги;
- порушення менструальної функції, ановуляція з подальшими менорагіями, можливі мізерні менструації і навіть розвиток аменореї через розвиток гіперпролактинемії при ослабленні інгібуючої дії тиреоїдних гормонів на секрецію пролактину. Всі ці порушення менструальної функції ведуть до безпліддя і невиношування вагітності[24].

За даними багатьох дослідників, тільки 20-30% жінок з гіпотиреозом мають клінічні прояви гіпотиреозу, у інших, як правило, захворювання протікає без симптомів.

В даний час, на жаль, в практиці акушерів-гінекологів немає програми скринінгу всіх вагітних на гіпотиреоз, але, з огляду на ускладнення, виникаючи при вагітності, які можуть бути пов'язані з гіпотиреозом, скринінг необхідний для всіх жінок високого ризику перинатальних ускладнень[54].

Головною причиною розвитку гіпотиреозу у вагітних є аутоімунний тиреоїдит. Показники тиреоїдного гомеостазу, та розміри ЩЗ зазнають певних змін упродовж гестації. Гіперестрогенемія, посилення синтезу тироксин- зв'язувального глобуліну (ТЗГ) призводить до зростання рівня загальних (пов'язаних із білками) гормонів, які на 6-8-му тижні вагітності

перевищують такі показники до вагітності майже в 1,5 раза та залишаються підвищеними до пологів. Відповідно до цього відбувається зниження вільних, біологічно активних гормонів із додатковою стимуляцією ЩЗ гіпофізом за принципом зворотнього зв'язку [18].

Рівень ТТГ упродовж першого триместру вагітності значно нижчий внаслідок перехресної реактивності хоріонічного гонадотропіну (ХГ), який виробляється плацентою. Так як, ХГ за структурою подібний до ТТГ: альфа-субодиниці цих гормонів повністю гомологічні, бета – специфічні, що дозволяє ХГ зв'язуватися з рецепторами ТТГ. Посилена продукція ХГ спричиняє підвищення рівня вільного тироксину (вТ4) і, як наслідок, супресію ТТГ. Саме тому в клінічній картині міхурового заносу і хоріонкарциноми, що супроводжуються гіперсекрецією ХГ, часто відмічається тиреотоксикоз. Оскільки продукція ХГ є максимальною на 9-11-му тижні гестації, а далі поступово зменшується, рівень ТТГ, як правило, є низьким в першому триместрі і зростає наприкінці вагітності [33]. Відповідно рівень вТ4, зазвичай, найвищий у першому триместрі та знижується на пізніх термінах вагітності. Периферичний метаболізм тиреоїдних гормонів також набуває специфічних змін. Плацента експресує дейодинази 2-го типу – селенозалежні ферменти, що здійснюють перетворення Т4 на Т3, забезпечуючи компенсаторне підвищення рівня останнього, більш активного гормону. Крім того, у плаценті виробляються дейодинази 3-го типу, які трансформують Т4 у реверсивний Т3 (рТ3), а також Т3 у Т2 (дийодтирозин), тобто, перетворюють тиреоїдні гормони на біологічно неактивні метаболіти. При цьому відбувається дейодування тиреоїдних гормонів матері, що дозволяє забезпечити плід додатковою кількістю йоду. Зважаючи на це, а також на зростання ниркового кліренсу йоду, материнський організм потребує додаткового надходження цього мікроелемента [43]. Рівні антитіл до антигенів ЩЗ знижуються протягом усього періоду гестації внаслідок фізіологічної імуносупресії, що властива вагітності [15].

Патологія ЩЗ негативно впливає на перебіг вагітності, розвиток плода

й адаптацію новонародженого. Тиреоїдна дисфункція загрожує викиднями, передчасними пологами, прееклампсією, післяпологовим тиреоїдитом у матері, а також зниженням інтелектуального потенціалу народжених дітей [13].

На сьогодні питання коректної оцінки функції ЩЗ під час вагітності є одним із найбільш дискусійних. Оскільки показники тиреоїдного гомеостазу зазнають специфічних змін упродовж різних термінів гестації, для вагітних не можна застосовувати загальноприйняті норми рівнів Т3, Т4, ТТГ. Зокрема, зважаючи на динаміку рівня ТТГ (зниження у першому триместрі вагітності із подальшим зростанням) сучасні рекомендації Американської асоціації тиреоїдологів (АТА, 2011) [9], Ендокринологічного товариства (ES, 2012) наголошують на необхідності використання триместр-специфічних референсних діапазонів для цього гормону. Референсними діапазонами рівня ТТГ для першого триместру вагітності пропонується вважати значення 0,1-2,5 мОд/л; другого – 0,2-3,0 мОд/л; третього – 0,3-3,0 мОд/л відповідно. Як вже зазначалося, фізіологічний рівень загальних Т3 і Т4 у першому триместрі вагітності внаслідок гіперпродукції ТЗГ може в 1,5 раза перевищувати верхню межу норми невагітних. Тому ці показники не можна використовувати при оцінці функціонального стану ЩЗ вагітної. З іншого боку, оскільки визначення рівня вТ4 ускладнюється через високі рівні ТЗГ та зниження рівня циркулюючого альбуміну, що обмежує інформативність імуноаналізу [27], результати визначення цього гормону повинні інтерпретуватися з великою обережністю.

Найбільш надійним для визначення вТ4 визнаний метод рідинної хроматографії у поєднанні з маспектрометрією [16]. Водночас використання останнього є обмеженим через низьку доступність. Враховуючи все вищезазначене, найбільш коректним показником стану ЩЗ вагітних слід вважати сироватковий рівень ТТГ із урахуванням його триместр-специфічних референсних діапазонів. Проте визначення лише одного показника позбавляє можливості надання всебічної оцінки тиреоїдної функції

вагітної. Враховуючи це, рекомендаціями ES (2012) зазначається необхідність пошуку альтернативних методів аналізу функції ЩЗ під час вагітності. Зокрема, пропонується визначення рівня загальних Т4 і Т3, але для інтерпретації результатів рекомендується заміна референсних діапазонів цих гормонів шляхом множення відповідних значень для невагітних на 1,5. Крім того, зазначається перспективність визначення індексу вільного тироксину, оскільки цей показник оцінюється з урахуванням зв'язувальних білків [34].

Маніфестним гіпотиреозом слід вважати ситуацію, коли в жінок рівень ТТГ перевищує триместр-специфічні референсні діапазони, а рівень вТ4 знижується, або ж коли рівень ТТГ ≥ 10 мОд/л незалежно від рівня вТ4 [49]. На- явність цього захворювання підвищує ризик виникнення викиднів і передчасних пологів, гіпотрофії плода, а також спричиняє зниження інтелекту дитини [30, 43].

Лікування маніфестного гіпотиреозу під час вагітності є обов'язковим. Рекомендованим методом терапії є призначення таблетованих препаратів лівотироксину. Терапію здійснюють під контролем рівня ТТГ до досягнення нормального його рівня з урахуванням триместр-специфічних референсних діапазонів (0,1-2,5 мОд/л у першому триместрі; 0,2-2,0 мОд/л – у другому і 0,3-3,0 мОд/л – у третьому)., Враховуючи шкідливий вплив гіпотиреозу на здоров'я матері та плода, надзвичайно важливою під час вагітності є підтримка еутиреоїдного стану. Максимальна компенсація захворювання повинна бути досягнута ще на етапі планування вагітності, оскільки потреба в тиреоїдних гормонах під час вагітності зростає, хворим на гіпотиреоз, які вже отримують лікування і планують вагітність, до зачаття необхідно оптимізувати замісну терапію таким чином, щоб рівень ТТГ був у межах ≤ 25 мОд/л. При діагностуванні вагітності необхідно одразу збільшити дозу лівотироксину на 25-30% [9] (за іншими рекомендаціями – на 50 %) [1, 2]. Необхідність у збільшенні дози лівотироксину є індивідуальною, одним жінкам достатньо додати лише 10-20 %, тоді як іншим може знадобитися

збільшення дози на 80 %. Це залежать від етіології гіпотиреозу, рівня ТТГ до настання вагітності [59]. Як показали результати досліджень, низьконормальний рівень ТТГ до зачаття знижує ризик його підвищення в першому триместрі вагітності. Зокрема, якщо у хворих на гіпотиреоз рівень ТТГ до вагітності становив $< 1,2$ мОд/л, то лише 12 % з них потребують збільшення дози лівотироксину в першому триместрі вагітності. Водночас переважна більшість жінок із рівнем ТТГ до вагітності $> 1,2$ мОд/л потребує збільшення дози лівотироксину на початку вагітності [17]. Відповідно до цього хворим на гіпотиреоз із початковим рівнем ТТГ $> 1,2$ мОд/л рекомендується збільшувати дози лівотироксину на 25-30 % після настання вагітності [28].

При вперше діагностованому гіпотиреозі у вагітної необхідно якомога раніше нормалізувати показники функції ЩЗ. Доза при цьому підбирається якомога швидше із досягненням рівня ТТГ до 2,5 мОд/л у першому або до 3,0 мОд/л у другому та третьому триместрах або в зазначених вище діапазонах норми для кожного триместру [22]. За можливості рекомендується одразу призначати повну замісну дозу лівотироксином (2,3 мкг/ кг), без її поступового збільшення, яке прийняте для лікування гіпотиреозу поза вагітністю [11, 27]. Жінкам, що знаходилися на замісній терапії лівотироксином до настання вагітності, рівень ТТГ необхідно оцінювати кожні чотири тижні впродовж перших 20 тижнів гестації (оскільки саме в цей час найчастіше потрібна корекція дози препарату) і принаймні один раз упродовж другої половини вагітності (між 26-м і 32-м тижнем). Якщо не було досягнуто компенсації захворювання, визначення ТТГ проводять частіше. За умов задовільної компенсації немає потреби проводити будь-які інші дослідження (зокрема динамічне УЗД плода, антенатальні тести та/або визначення будь-яких показників у пуповинній крові). Одразу після пологів дозу лівотироксину повертають до такої, що була до вагітності. Дослідження функціонального стану ЩЗ слід проводити приблизно через шість тижнів після пологів, оскільки на цій стадії рівні ТТГ, Т3, Т4 вже не залежать від

вагітності.

Окремо слід розглянути питання ведення вагітних із субклінічним гіпотиреозом, який також пов'язаний із несприятливими наслідками як для матері, так і для плода. Зокрема, у жінок із рівнем ТТГ 2,5-5,0 мОд/л встановлено збільшення майже на 70 % частоти спонтанного викидня в першому триместрі вагітності порівняно з вагітними з ТТГ < 2,5 мОд/л [41].

Так, за результатами одних досліджень, таке лікування зменшує частоту виникнення патології вагітності, пологів і ускладнень для плода [30]. Застосування тиреоїдних препаратів у жінок із підвищеними рівнями АТ-ТПО та ТТГ > 2,5 мОд/л упродовж першого триместру вагітності призвело до значного зниження акушерських ускладнень, зокрема зменшення частоти викиднів, гестаційної гіпертензії, прееклампсії, відшарування плаценти, кесаревих розтинів, застійної серцевої недостатності, передчасних пологів, респіраторного дистрес синдрому у плода, частоти надходжень у відділення інтенсивної терапії новонароджених, кількості новонароджених із масою тіла > 4,0 кг або < 2,5 кг та з оцінкою за шкалою Апгар < 3.

Зважаючи на переконливі докази шкідливості впливу гіпотиреозу під час вагітності необхідно визначати рівень ТТГ на ранніх термінах вагітності у жінок з підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу.

1.4. Сучасні уяви про ендокринне безпліддя.

Ендокринне безпліддя - об'єднує всі стани, пов'язані з порушенням процесу овуляції, що може виражатися синдромом хронічної ановуляції, недостатністю лютеїнової фази і синдромом лютеїнізації неовулюючого фолікула. У структурі жіночого безпліддя частота його ендокринної форми, за різними даними, коливається від 4 до 40%.

Естрогени стимулюють функцію ЩЗ за рахунок інтенсифікації синтезу тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці. Експериментальні дослідження показали наявність рецепторів до ТТГ і ТЗ в яєчнику, що визначає

можливість прямого впливу дисфункції ЩЗ на стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла. Передня частка гіпофіза є основною ланкою, за допомогою якої відбувається взаємозв'язок між яєчниками та ЩЗ. Естрогени і тиреоїдні гормони можуть змінювати екскрецію ТТГ та пролактину, впливаючи на різні рівні регуляції утворення і секреції ТРГ та специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофіза. Дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса та гіпофіза, порушуючи таким чином механізм позитивних та негативних зворотних зв'язків[55].

Провідною ознакою ендокринного безпліддя є хронічна ановуляція на тлі тих чи інших гормональних відхилень, які можуть бути причиною порушеного фолікулогенезу (гіпопролактинемія, гіперандрогенія, різнонаправлені зміни рівня гонадотропінів), так і його наслідком (порушення ритму циклічної продукції естрогену і прогестерону). При хронічній ановуляції безпліддя часто носить змішаний характер, оскільки порушення овуляторної функції супроводжується частим приєднанням трубного, внутрішньоматкового і цервікального факторів інфертильності. Це відбувається через негативного впливу спостережуваного при ановуляції дисбалансу жіночих статевих стероїдів на тонус маткових труб, стан ендометрію і властивості цервікального слизу[7, 20, 56, 63].

Ознакою ендокринного безпліддя є також НЛФ циклу, тобто гіпофункція жовтого тіла яєчника. Спостережуваний при НЛФ слабкий підйом рівня прогестерону веде до недостатньої секреторною трансформації ендометрію, функціональних розладів маткових труб, порушення імплантації заплідненої яйцеклітини, що клінічно проявляється безпліддям або спонтанним викиднем на ранніх термінах вагітності[50, 71].

Ендокринне безпліддя в основному залежить від наступних патологічних станів:

- гіпоталамо-гіпофізарна недостатність (гіпогонадотропний гіпогонадизм при поразках гіпоталамуса, гіпофіза або при гіперпролактинемії);
- гіпоталамогіпофізарна дисфункція (нормогонадотропна аменорея, олігоменорея або НЛФ, супроводжувані чи ні СПКЯ);
- яєчникова недостатність, необумовлена первинним порушенням гіпоталамо-гіпофізарного регулювання (дисгенезії гонад, синдрому резистентних і виснажених яєчників, ятрогенні пошкодження яєчників, первинна яєчникова гіперандрогенемія, що супроводжується або ні СПКЯ);
- гіпотиреоз (супроводжується чи ні гіперпролактинемією).

Виділення цих станів, пов'язаних з ендокринною безпліддям, є:

1. визначення тактики терапії, спрямованої на усунення проявів конкретних ендокринопатій, що викликають овуляторні порушення;
2. вирішення питань, пов'язаних з вибором і схемою застосування індукторів овуляції, широко використовуваних при ендокринному безплідді для досягнення вагітності як природним шляхом, так і в програмах ЕКЗ[21, 55, 64, 75].

РОЗДІЛ 2

Контингент та методи дослідження

2.1. Загальна характеристика обстежених.

Роботу виконано на базі Роменської ЦРЛ у відділеннях патології вагітності, гінекологічному та пологовому відділеннях, жіночої консультації за період 2014 – квартал 2016 р.

Метаналіз архівного матеріалу був проведений з використанням індивідуальних карт вагітних, історії пологів, амбулаторних карт в архівах Роменської ЦРЛ.

При формуванні контингенту та визначення особливостей перебігу гіпотиреозу у вагітних оцінювались результати сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних методів.

За 2015 рік під нагляд жіночої консультації Роменської ЦРЛ надійшло 620 вагітних (в тому числі 401 вагітна по місту, по селу 219 вагітних). Під час УЗД виявлено 12 вад розвитку плодів, з них 4 перервано в КЗ СОР ОПЦ. Пологами закінчилось 665 вагітностей, з них передчасних пологів було 17 – 2,5% (у 4 випадках передчасних пологів зафіксовані перинатальні втрати), мимовільними викиднями скінчились 8 вагітностей, позалікарняні аборти 17, завмерлі вагітності 11. Структура причин невиношування: ендокринні, інфекційні , генетичні. Із вагітних що народили екстрагенітальну патологію мали 48,9% вагітних. Структура екстрагенітальної патології серед вагітних що народили за звітний період:

- захворювання очей – 106 -21,1%;
- ожиріння – 61 – 12,1%;
- анемії – 56 – 10,9%;
- захворювання ЦНС – 55 - 10,9%;
- захворювання сечостатевої системи – 44 – 8,76%;
- захворювання серцево-судинної системи – 42 – 8,36%;
- венозні ускладнення – 38 – 7,56%;
- захворювання щитовидної залози – 34 – 6,77%;
- захворювання верхніх дихальних шляхів – 31 – 6,17%;
- захворювання ШКТ – 30 – 6%;

- цукровий діабет – 1 – 0,2%;



В структурі екстрагенітальної патології у вагітних перше місце займають захворювання очей (21,1%), а друге – ендокринна патологія (19,07%) включаючи в себе: ожиріння(12,1%), захворювання щитовидної залози (6,77%) та цукровий діабет (0,2%).

Перинатальні втрати мали місце в 8 випадках.

Всього пологів по пологовому будинку Роменської ЦРЛ – 606, народилося всього дітей - 609, в т.ч. живими – 607, мертвими – 2, померла – 1 дитина. Співвідношення мертво народження до ранньої неонатальної смертності 2:1.

Перинатальна смертність по пологовому відділенню – 4,9‰ , рання неонатальна смертність 1,6‰ , мертвонароджуваність 3,3‰ , плодів в терміні вагітності 20 – 21 тиж. – 2 (мертві).

Перинатальна смертність по території – 8 випадків – 11,4‰, мертвонароджуваність – 5 випадків – 7,1‰, рання неонатальна смертність – 3 випадки – 4,3 ‰. Співвідношення мертвонародження до ранньої неонатальної смертності – 1,7:1.

Всі випадки мертво народження – антенатальні.

Структура антенатальних втрат:

1. Водянка плоду, зумовлена іншою гемолітичною хворобою.
2. Тромбоз судин пуповини.
3. Внутрішньоутробна інфекція – 2.
4. Невідомо (мертвонароджений, знайдений на звалищі).
5. Причина антенатальної загибелі не встановлена.

Структура ранньої неонатальної смертності:

1. Інфекція, специфічна для перинатального періоду, не уточнена.
2. Глибока недоношеність.

Передчасних пологів – 3 – 37,5%.

Екстрагенітальна патологія відмічена в 5 випадках – 62,5% (ВСД по гіпертонічному типу – 1; ВСД по гіпотонічному типу – 1; ожиріння – 1; хронічний фарингіт – 1; вузловий зоб Іст. – 1).

Ускладнення вагітності в 100%: анемія, багатоводдя, хибні перейми, низька плацентація, передчасний розрив плодових оболонок, помірне блювання вагітних, дріжджовий кольпіт.

За перший квартал 2016 р. – пологів 158, передчасних пологів – 5, самовільних абортів – 3, позалікарняних пологів – 1, завмерлих вагітностей – 5.

Проаналізовано індивідуальних карт вагітних 350, з них 96 з ендокринною патологією (ожиріння, захворювання ЩЗ, ЦД). Проаналізовані

індивідуальні карти вагітних, які закінчились передчасними пологами – 17, самовільні аборти – 8, позалікарняні аборти – 17, завмерлі вагітності – 11. Було обстежено 80 жінок з безпліддям, із них двадцятьом встановлений діагноз гіпотиреоз, 90 амбулаторних карт гінекологічних хворих, які стоять на д/обліку з порушенням менструального циклу. Також 50 амбулаторних карт дитячої гінекології з розладами менструального циклу, затримкою статевого розвитку.

2.2. Методи дослідження

Діагностика гіпотиреозу базується на вивченні анамнезу, аналізі скарг, клінічної симптоматики, результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження.

У всіх вагітних під час першого візиту необхідно зібрати анамнез щодо порушень функції ЩЗ у минулому, а також прийому тиреоїдних препаратів або тиреостатиків [15]. Згідно з рекомендаціями ES (2012), визначення рівня ТТГ на ранніх термінах вагітності є необхідним у жінок із підвищеним ризиком розвитку гіпотиреозу, а саме за таких ознак: вік > 30 років; сімейний анамнез аутоімунних захворювань ЩЗ або гіпотиреозу; наявність зоба; позитивний тест на визначення рівня антитіл до антигенів ЩЗ (у першу чергу АТ-ТПО); симптоми і клінічні ознаки, що вказують на гіпотиреоз; дані про отримання терапії лівотироксином; терапевтичне опромінення голови, шиї або ЩЗ в анамнезі: цукровий діабет типу 1, або інші аутоімунні захворювання, безпліддя, викидні, або передчасні пологи в анамнезі, проживання в йододефіцитному регіоні [14].

Прояви гіпотиреозу різноманітні, здебільшого неспецифічні, як правило вони виникають і прогресують поступово. Хворі скаржаться на загальну слабкість, швидку втомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, апатію, депресію, сонливість та мерзлякуватість. Шкіра потовщена, на дотик холодна і суха, іноді спостерігається жовтяничність. Характерний для гіпотиреозу

муциноідний набряк, що може бути загальним або регіонарним, особливістю якого є відсутність ямки після натискання на нього. Риси обличчя грубішають, волосся стає сухим, ламким, сповільнюється його ріст, посилюється випадіння. З боку функціональних порушень ЦНС є астенія, сонливість, психомоторна загальмованість, зниження самокритики, емоційна лабільність. Рано виникають ураження серцево-судинної системи. При найменшому фізичному навантаженні хворих турбує задишка, неприємні відчуття та біль за грудиною[63]. Дистрофічні зміни в міокарді, ослаблюють його скоротливу функцію, в наслідок чого зменшується серцевий викид, продовжується час циркуляції крові. Межі серця розширені, тони серця ослаблені, особливо над верхівкою. Типова брадикардія з малим і м'яким пульсом. Однак у третини хворих, частота пульсу в нормі, а в 10% випадків, спостерігається тахікардія. У частини пацієнтів розвивається артеріальна гіпертензія, перикардити, полісирозити.

На ЕКГ: низький вольтаж комплексу *QRS*, особливо за наявності випоту в перикарді. Типові зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу: зниження, згладженість, інверсія зубця *T* і депресія сегмента *ST*. Хворі схильні до бронхітів та синуситів із затяжним перебігом, часто без температурної реакції. У хворих в наслідок атонії шлунка і атрофії його слизової оболонки, набряку кишкової стінки призводить до закріпів, нудоти, блювання. Декомпенсований гіпотиреоз перебігає з диспротеїнемією, гіперхолестеринемією, підвищенням активності амінотрансфераз та лужної фосфатази. Внаслідок зниження ниркової гемодинаміки знижується клубочкова фільтрація, а отже, й діурез. Зниження інтенсивності метаболічних процесів та споживання кисню призводить до зменшення теплопродукції і як наслідок часто реєструється гіпотермія. Змінюється вуглеводний обмін, крива стандартного глюкозотолерантного тесту переважно плоска. У крові підвищується загальна концентрація амінокислот та загального білка. Рівень

холестерину, тригліцеридів і р-ліпопротеїдів підвищується залежно від тяжкості захворювання. Часто розвивається гіпо- або нормохромна анемія. У кістковому мозку ослаблюється еритропоез. При виражених формах гіпотиреозу знижується рівень кортизолу та альдостерону.

Найінформативнішим в діагностиці гіпотиреозу є визначення концентрації в сироватці крові ТТГ та вільних Т4 і Т3. При встановленні підвищеного рівня ТТГ дослідження доповнюють визначенням рівня вільного Т4, при зниженні

рівня ТТГ – визначенням вільних Т4 і Т3. В нормі при еутиреоїдному стані концентрація в крові ТТГ складає 0,4–4,0 мМО/л. Якщо рівень ТТГ відповідає даному значенню, то одного цього показника достатньо для виключення у пацієнта гіпер- або гіпотиреозу [71].

У разі поєднання гіпотиреозу зі збільшенням щитоподібної залози діагноз уточнюють методом ультрасонографії, за потреби - сцинтиграфії, тонкогілкової біопсії.

УЗД дозволяє оцінити структуру щитовидної залози, визначити вузлові утворення і їх розміри. УЗД виконували на ультразвуковому скануючому комплексі PHILIPS Austria, HD11 XE VIENNA, Austria, датчик конвексний з частотою 2,5-5,0 МГц. Обсяг ЩЗ є цінним показником в діагностиці її захворювань, і його можна розрахувати, вимірявши три основних розміри кожної частки ЩЗ за формулою:

Обсяг частки = довжина x ширина x товщина x 0,479.

Потім обсяги часток складають. У нормі обсяг ЩЗ у жінок становить від 9 до 18 мл, у чоловіків - до 25 мл. Зазвичай анамнез захворювання і оцінка функції щитовидної залози дозволяють виявити різні варіанти захворювання, які призводять до збільшення щитовидної залози.

Сцинтиграфія щитовидної залози використовується для оцінки функції щитовидної залози і для отримання інформації, чи є вузли «гарячими» (підвищеної активності) або «холодними» (зниженою активності). «Холодні» вузли мають меншу інтенсивність поглинання, ніж навколишня тканина

залози. У 20% випадків «холодні» вузли є злоякісними утвореннями і вимагають для діагностики біопсію. «Гарячі» вузли рідко спостерігаються при злоякісних процесах.

При необхідності використовують тонкоголкову біопсію з подальшим гістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

Враховуючи різноманітні клінічні прояви гіпотиреозу, нерідко його необхідно диференціювати з певними хворобами та патологічними станами:

Диференціальна діагностика гіпотиреозу за провідним синдромом

<i>Провідний симптом гіпотиреозу</i>	<i>Захворювання, з якими необхідна диференціальна діагностика</i>
--------------------------------------	---

Міалгія (міопатія)	Запальні та обмінні міопатії, природжені міопатії, ендокринні міопатії (тиреотоксикоз, гіперпаратирієоз, синдроми Іценка—Кушінга та Конна, хвороба Аддісона), міастенія
Суглобовий синдром	Ревматоїдний артрит (серонегативний), остеоартроз, фіброзит, ревматичний поліартрит
Артеріальна гіпертензія	Гіпертонічна хвороба, симптоматичні форми артеріальної Гіпертензії,
Перикардіальний випіт	Перикардит
Набряковий синдром	Хронічні захворювання нирок, хронічна серцева недостатність, алергійні хвороби, синдром неадекватної продукції вазопресину, ідіопатичні набряки
Закреп	Хронічний коліт, захворювання прямої кишки, порушення моторики кишок неврогенного, медикаментозного та іншого генезу
Анемія	Анемії при патології травного каналу, захворюваннях крові, туберкульозі, злоякісних новоутвореннях
Депресія	Депресивні синдроми ендогенного, реактивного або органічного походження
Алопеція	Алопеція первинного (захворювання шкіри) чи вторинного генезу

РОЗДІЛ 3

Результати власних досліджень та їх обговорення

3.1. Клініко-лабораторна характеристика жінок з гіпотиреозом.

У гінекологічній практиці не завжди приділяється належна увага оцінюванню функції ЩЗ. Порушення менструальної функції та гіперпластичні процеси в ендометрії, які супроводжуються ациклічними матковими кровотечами на фоні підвищення рівня ЛГ і нормальним або незначно зниженим рівнем ФСГ, часто розцінюють як синдром полікістозних яєчників. Це призводить до неправильної діагностики, неадекватної тактики лікування, і як наслідок – до відсутності ефекту від застосованої терапії [11].

Всім жінкам із різноманітними дисгормональними захворюваннями репродуктивної системи (порушення менструального циклу, полікістоз чи кісти яєчників, фіброміома матки, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, мастопатія тощо) обов'язково слід обстежити ЩЗ, а в подальшому проводити періодичне спостереження з метою своєчасної діагностики захворювань.

При первинному гіпотиреозі відзначається патологія менструальної функції (понад 50%), у тому числі аменорея (10%). При вродженому гіпотиреозі порушується статеве дозрівання, частіше затримується формування вторинних статевих ознак, спостерігається первинна аменорея (синдром Ван-Віка-Россе-Геннеса). При гіпотиреозі, який розвинувся в репродуктивному віці, відзначаються ановуляторні цикли, вторинна аменорея, неплідність або невиношування вагітності. Патологія генеративної системи при гіпотиреозі найчастіше проявляється гіперпролактинемією, яка є наслідком змін нейротрансмітерних механізмів, особливо рівня дофаміну – інгібітора біосинтезу пролактину. Порушення пролактинінгібуючих механізмів призводить до підвищеної продукції пролактину з порушенням функції гіпофіза і процесів стероїдогенезу [13].

Із 96 проаналізованих індивідуальних карт вагітних з ендокринною патологією (ожиріння – 61, захворювання ЩЗ – 34, ЦД – 1) обстежені на гормони ЩЗ – 30, відмовилось – 15. Діагностований гіпотиреоз у 7 вагітних, з них до вагітності встановлений гіпотиреоз у 5, під час вагітності – 2. Всі знаходяться на медикаментозній корекції лівотироксином.

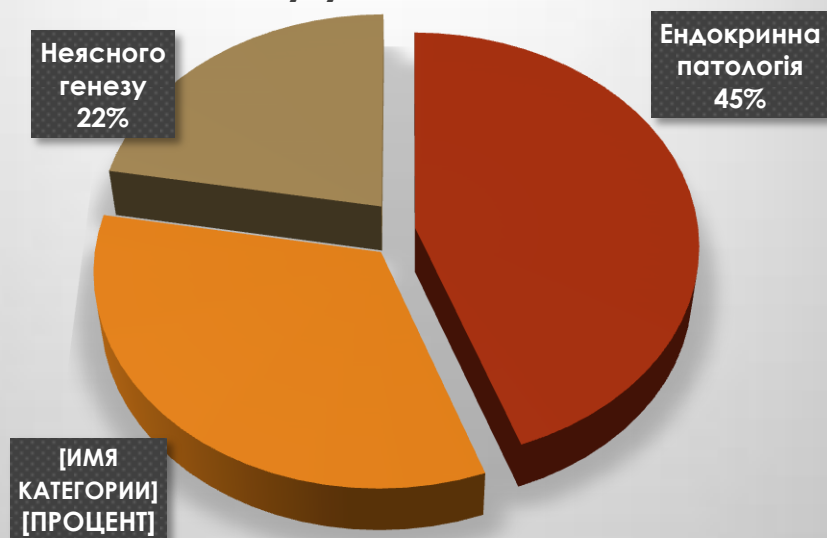
Ендокринну патологію по невиношуванню (передчасні пологи – 17,

самовільні аборти – 8, позалікарняні аборти – 17, завмерлі вагітності – 11) мали місце у 11 жінок (ожиріння – 5, захворювання ЩЗ – 6). В структурі причин невиношування мали місце: інфекції (27), ендокринна патологія (11), генетичний фактор (5), неуточнені (10). В структурі причин невиношування, ендокринна патологія займає друге місце.

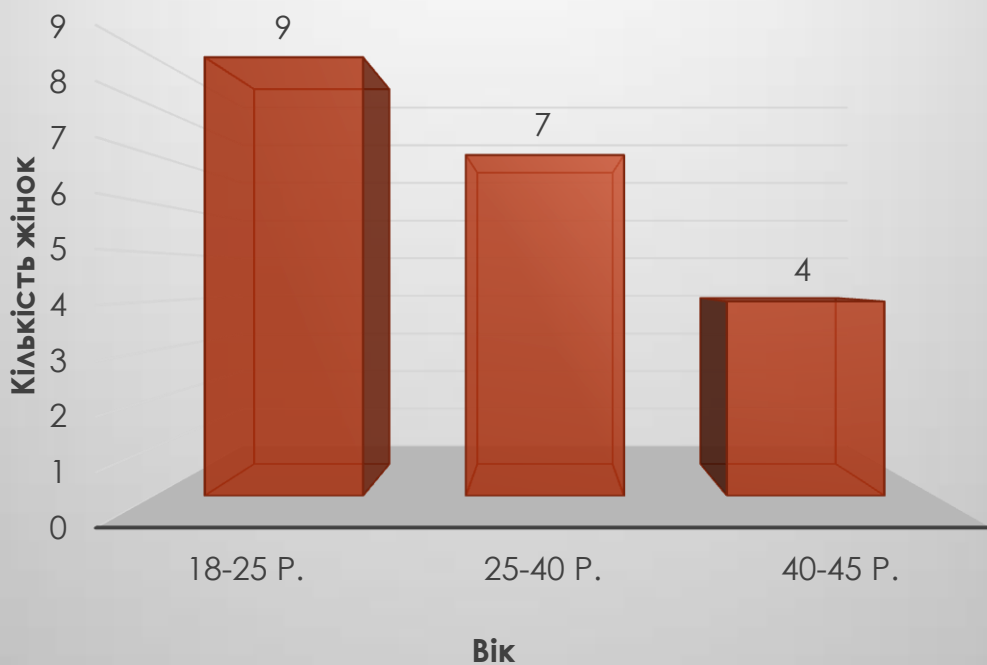


З 90 жінок, які знаходяться на обліку з порушенням менструального циклу, 40 мають ендокринну патологію (ожиріння – 15, ЦД – 5, гіпотиреоз – 20), запальні захворювання малого тазу 30, неуточнені 20 .

Причини порушення менструального циклу у жінок



Структура гіпотиреозу у жінок з порушенням менструального циклу за віком

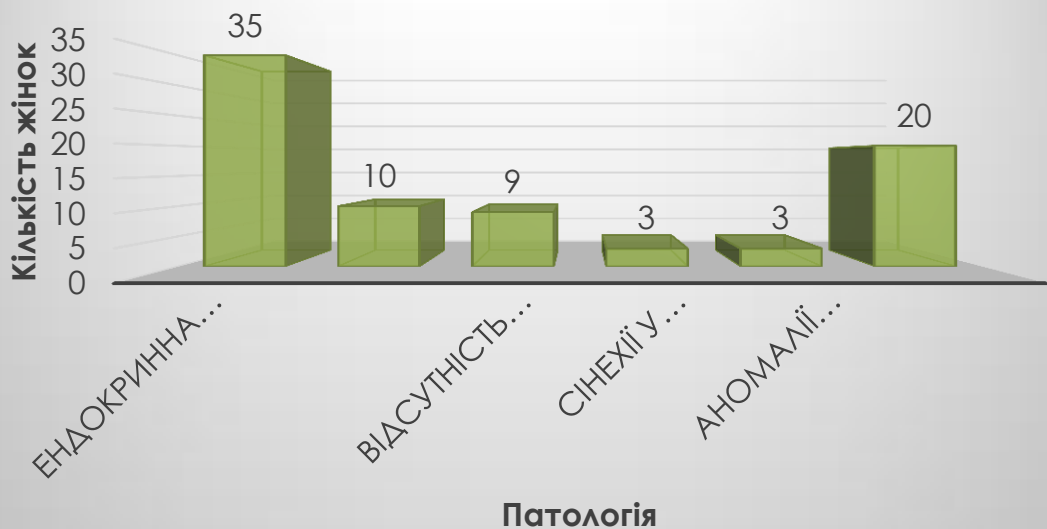


Ендокринна патологія

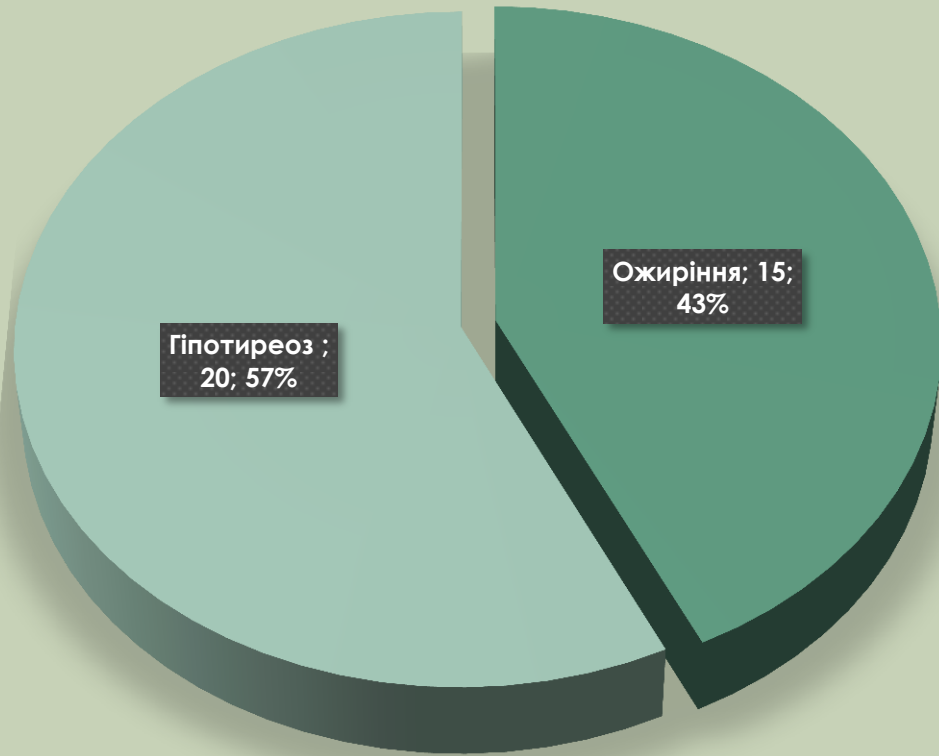


На д/обліку в кабінеті безпліддя, знаходяться 80 жінок, з них мають ендокринну патологію – 35 (ожиріння – 15, гіпотиреоз – 20), повна непрохідність труб – 10, відсутність маткових труб – 9, сінехії у порожнині матки – 3, аномалії розвитку матки – 3, безпліддя неясного генезу – 20.

Причини безпліддя

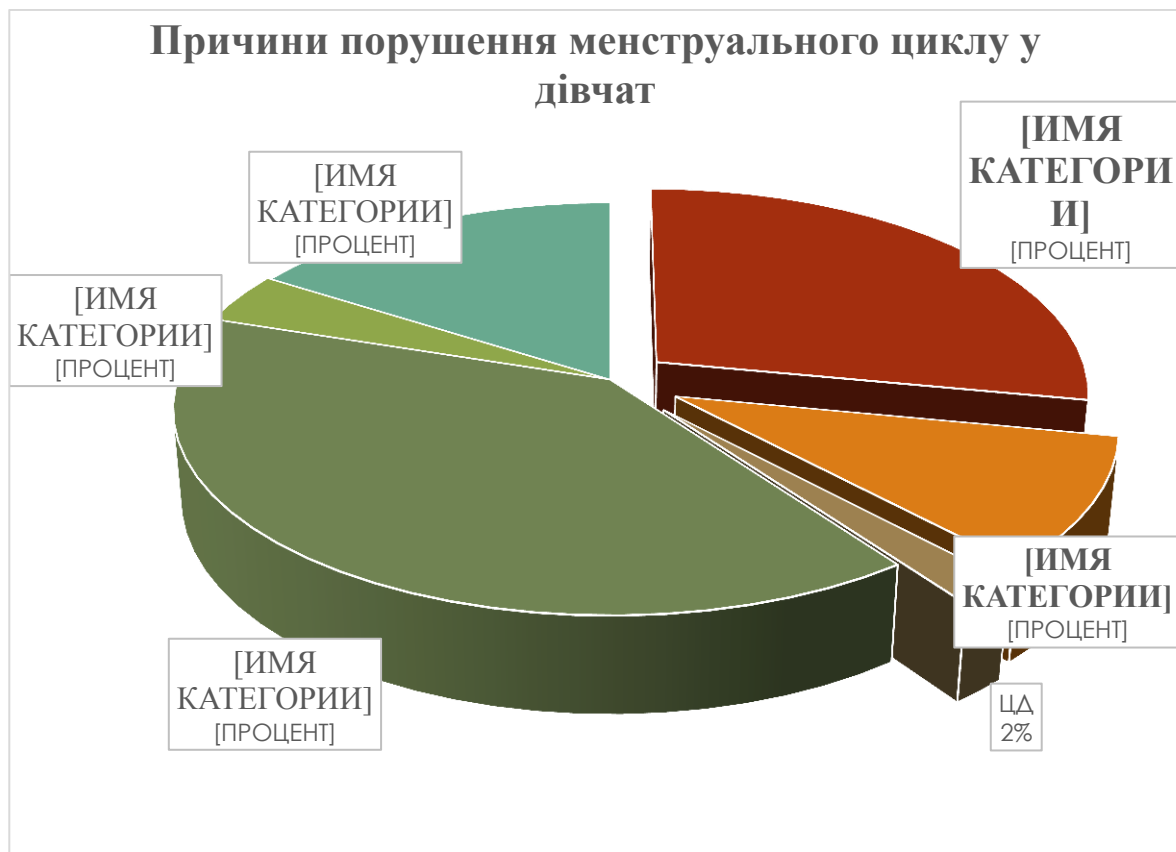


Ендокринна патологія



■ Ожиріння
■ Гіпотиреоз

Проаналізувавши амбулаторні карти дитячої гінекології з розладами менструального циклу, із 50 у 20 мали місце ендокринні патології (гіпотиреоз – 14, ожиріння – 5, ЦД - 1).



Ендокринна патологія	гіпотиреоз	14
	ожиріння	5
	ЦД	1
Запальні захворювання		20
Аномалії розвитку статевих систем		2
Неясного генезу		8

Висновки та практичні рекомендації

Замісна гормоно-терапія L-тироксином (50-100мкг/кг, на протязі 6 місяців), була призначена 20 жінкам. З них завагітніло 15 (75%). Пологами закінчилось 9, пролонгується вагітностей 3. У трьох вагітних стались самовільні викидні до 12 тижнів вагітності. Діти народжені від вагітних, які знаходились на ЗГТ, мали оцінку за шкалою Апгар 9-10б.

В групі жінок з порушенням менструального циклу, що мали гіпотиреоз, була призначена ЗГТ. Через 3 місяці, на фоні корекції L-тироксином, у 18 жінок було відмічено позитивну динаміку нормалізації менструального циклу.

Контингент дівчат з порушенням менструального циклу, потребує скринінгу тиреоїдного статусу та обов'язкової корекції тиреоїдного дефіциту препаратом L-тироксином.

Проблеми, що пов'язані з патологією ЩЗ та станом репродуктивної системи жінки, важливі як з теоретичних, так і практичних позицій загальної клінічної і гінекологічної ендокринології.

В даний час, на жаль, в практиці акушерів-гінекологів немає програми скринінгу всіх вагітних на гіпотиреоз, але, з огляду на ускладнення, що виникають при вагітності, які можуть бути пов'язані з гіпотиреозом, скринінг необхідний для всіх жінок високого ризику перинатальних ускладнень. Особливу увагу скринінгу гормонів ЩЗ потрібно приділяти на етапі планування вагітності, щоб запобігти негативного впливу.

Всіх жінок із виявленими порушеннями тиреоїдної функції та збільшеним об'ємом ЩЗ слід скеровувати на консультацію ендокринолога, який за необхідності проводить обстеження і визначає необхідну терапію. При гіпотиреозі рекомендується позитивна замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів (L-тироксином) в індивідуально підібраній дозі.

Список використаної літератури

1. Баранов В.Г. Руководство по клинической эндокринологии. — Л.: Медицина, 2007.
2. Бархатова Т.П. Репродуктивная функция и развитие детей у женщин с заболеваниями щитовидной железы и надпочечников: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008.
3. Геворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с СПКЯ: Дис. ... докт. мед. наук. - М., 2001.
4. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология. - Л.: Медицина, 2006.-310 с.
5. Лафранчи С. Болезни щитовидной железы у новорожденных. Профилактика гипотиреоза / В кн.: «Эндокринология». — М.: Практика, 2011. — С. 583-607.
6. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е. и др. Заболевания щитовидной железы и беременность // РМЖ. — 2009. — №3.
7. Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Рудакова Е.А. Факторы риска репродуктивных потерь и их коррекция у женщин с бесплодием, обусловленным гипер- пролактинемией // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. — 2009. — №2. - С. 69-71.
8. Abalovich M., Gutierrez S., Mcaraz G. et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy // Thyroid. — 2002. — P. 12—63.
9. About-Khair S.A., Crooks J., Turnbull A.C., Hytten F.E. The physiological changes in thyroid function during pregnancy // Clin. Sci. — 2014. — \bl. 27. - P. 195-207.
10. Adashi E., Hsueh A. Estrogens augment the stimulation of ovarian aromatase activity by FSH in cultured rat granulosa cells // J. Biol. Chem. - 2012. - \bl. 257. - 6077 p.
11. Ain K.B., Mori X, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vbl. 65. - P. 686-696.
12. Amino N., Tada H., Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease in pregnancy // J. Endocrinol. Investig. — 2006. - Vbl. 19. - P. 59—69.
13. Ando T., Davies T.F. Self-recognition and the role of fetal microchimerism // In: Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The Thyroid and Pregnancy (Editor: Glinoe D). — 2014. — Vbl. 18. — P. 197—211.
14. Ando T., Imai M., Graves P. et al. Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vbl. 87. — 3315 p.

15. Aquilina J., Maplethorpe R., Ellis P., Harrington K. Correlation between second trimester maternal serum inhibin-A and human chorionic gonadotrophin for the prediction of pre-eclampsia // *Placenta*. — 2009. — Vbl. 21. — P. 487—492.
16. Ashour A.M., Lieberman E.S., Haug L.E., Repke J.T. The value of elevated second- trimester β -human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vbl. 176. — P. 438—442.
17. Bachrach L.K., Burrow G.N. Thyroid function in pregnancy: fetal-maternal relationships / In: Delange F., Fisher D.A., Malvaux P. (eds) *Pediatric Thyroidology*. - Basel: Karger, 2015. - Vbl. 14. — P. 1 — 18.
18. Ballabio M., Poshyachinda M., Ekins R.P. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. - Vbl. 73. - P. 824-831.
19. Bauch K., Meng W., Ulrich F.E. et al. Thyroid status during pregnancy and post partum in regions of iodine deficiency and endemic goiter // *Endocrinol. Exp.* - 2006. - Vbl. 20. - P. 67-77.
20. Bech K., Hertel J., Rasmussen N.G. et al. Effect of maternal thyroid autoantibodies and post-partum thyroiditis on the fetus and neonate // *Acta Endocrinol.* - 2008-Vol. 125.- 146 p.
21. Bishnoi A., Sachmechi I. Thyroid disease in pregnancy // *Am. Family Physician*. — 2006.-Vbl. 53. - P. 215-220.
22. Brown R.S., Keating P., Mitchell E. Maternal thyroid blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol. 70. - P. 1341.
23. Canick J.A., Keliher L.H. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers // *Semin. Perinatol.* - 2009. - Vbl. 5. - P. 359-368.
24. Corinne R.F. Thyroid function during pregnancy // *Clin. Chem.* - 2009. - Vbl. 45. - P. 2250-2258.
25. Crowley W.R., Armstrong W.E. Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation // *Endocrinol. Rev.* - 2012. - Vol. 13. - P. 33-65.
26. Eldar-Geva T., Hochberg A., deGroot N., Weinstein D. High maternal serum chorionic gonadotropin level in Down's syndrome pregnancies is caused by elevation of both subunits messenger ribonucleic acid level in trophoblasts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2015. - Vol. 80. - P. 3528-3531.
27. Ericsson U.B., Thorell J.I. A prospective critical evaluation of *in vitro* thyroid function tests // *Acta. Med. Scand.* - 2006. — Vbl. 220. — P. 47-56.
28. Fisher D.A. Clinical review 19: management of congenital hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 72. — P. 523.
29. Frankenne F., Ciosset J., Gomez F. et al. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2008. — Vbl. 66. - P. 1171-

80.

30. *Fuxe K.* Prolactin-like immunoreactivity: localization in nerve terminals of rat hypothalamus // *Science*. - 2007. — Vbl. 196. - P. 899-900.

31. *Gallas P.R., Stolk R.P., Bakker K. et al.* Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1 // *Europ. J. Endocrinol.* - 2012. - \bl. 147. - P. 443.

32. *Gamer P.* Adrenal disorders of pregnancy // *Endocrinology of Pregnancy*. — 2002. - Chap. 2b.

33. *Geenen V., Perrier de Hauterive S., Puit M. et al.* Autoimmunity and pregnancy: theory and practice // *Acta Clinica Belgica*. - 2012. - Vbl. 57. - P. 317-324.

34. *Gimpl G., Fahrenholz F.* The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation // *Physiol. Rev.* - 2011. - Vbl. 81. - P. 629-683.

35. *Glinoer D.* Maternal thyroid function in pregnancy // *J. Endocrinol. Invest.* - 2013. - Vbl. 16. - P. 374-378.

36. *Glinoer D.* The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // *Endocrinol. Rev.* - 2007. - Vbl. 18.-P. 404-433.

37. *Glinoer D.* The thyroid function during pregnancy: maternal and neonatal aspects / In: *Beckers C., Reinwein D. (Eds). The Thyroid and Pregnancy*. - Schattauer, Stuttgart, New York, 2011. — P. 35—43.

38. *Glinoer D.* Thyroid regulation during pregnancy // In: *Delange F., Dunn J.T., Glinoer D., De Nayer P., Bourdoux P. et al.* Regulation of maternal thyroid during pregnancy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2000. — Vbl. 71. — P. 276-287.

39. *Glinoer D., De Nayer P., Robyn C. et al.* Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (hCG) and its free α and β -subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy // *J. Endocrinol. Invest.* — 2003.-Vol. 16. - P. 881-888.

40. *Glinoer D., Fernandez-Soto M.L., Bourdoux P.* Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2011. -Vol. 73. - P. 421-427.

41. *Glinoer D., Rihai M., Grun J.P., Kinthaert J.* Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2014. - Vol. 79. - P. 197—204.

42. *Haakova L., Cibula D., Rezabek K. et al.* Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight // *Hum. Reprod.* — 2003. - Vbl. 18. - P. 1438-41.

43. *Haddow J.E., Palomaki G.E., Knight G.J. et al.* Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester// *N. Engl. J. Med.* — 2008. - Vbl. 338 (14)-P. 995-961.

44. *Handwerker S., Freemark M.* The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development // *J. Ped. Endocrinol. Metab.* - 2010. - Vol. 13. - P. 343-356.

45. *Harada A., Hershman J., Reed A. et al.* Comparison of thyroid stimulators and

- thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vbl. 8. — P. 793.
46. *Harper M.A., Murnaghan G.A., Kennedy L. et al.* Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 2010. — Vbl. 96 (5). - P. 594-606.
 47. *Harrison R.F.* Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion: results of a multicentre placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2012. - Vbl. 47. - P. 175-179.
 48. *Hidal J.T., Kaplan M.M.* Characteristics of thyroxine 5-deiodination in cultured human placental cells: regulation by iodothyronines//*J. Clin. Invest.* — 2005. - Vol. 76. - P. 947-955.
 49. *Holmes-Walker D.J., Conway G.S., Honour J.W. et al.* Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2015. - Vbl. 43. - P. 291-296.
 50. *Hotelling D.R., Sherwood L.M.* The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine // *J. Clin. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 33. — P. 783—786.
 51. *Hughes R., Rowan J.* Metformin in pregnancy: an audit. Proceedings of the Medicine and Pregnancy Meeting, October 2003. Australasian Diabetes in Pregnancy Society Newsletter, December. — 2003.
 52. *Jaffe R.B.* Neuroendocrine-metabolic regulation of pregnancy / In: Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. (Eds.) *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders. - 2008. - P. 751-784.
 53. *Jameson J.L., Hollenberg A.N.* Regulation of chorionic gonadotropin gene expression // *Endocrinol. Rev.* — 2003. - Vol. 14. - P. 203.
 54. *Jones S.A., Brooks A.N., Challis J.R.G.* Steroids modulate corticotropin-releasing hormone production in human fetal membranes and placenta // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2007. - Vol. 68. - P. 825-830.
 55. *Krassas G.E., Perros P.* Thyroid disease and male reproductive function // *J. Endocrinol. Invest.* - 2013. - Vol. 26. - P. 372-380.
 56. *Krassas G.E., Pontikides N.* Male reproductive function in relation with thyroid alterations. In: *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism // The Thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinoe D.). - 2012-Vbl. 18.-P. 183-195.
 57. *Krentz A.J., Redman H., Taylor K.* Hyperthyroidism associated with hyperemesis gravidarum // *Br. J. Clin. Pract.* - 2014. - Vol. 48. - P. 75-76.
 58. *Kvetny J., Poulsen H.K.* Nuclear thyroxine and 3,5,3-triiodothyronine receptors in human mononuclear blood cells during pregnancy // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. - 2004. - Vbl. 105. - P. 19-23.
 59. *Lemon E.A., Grudzinskas J.G., Gordon Y.B. et al.* Pregnancy specific (3 β -glycoprotein and chorionic gonadotropin in early pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* - 2001. - Vbl. 60. - P. 489.
 60. *Lowe T.W., Cunningham F.G.* Pregnancy and thyroid disease // *Clin. Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 34. - P. 72-81.

61. *Luckas M.J., Sandland R., Hawe J. et al.* Fetal growth retardation and second trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin levels // *Placenta*. - 2008-Vol. 19.-P. 143-147.
62. *Mac Naughton J.* Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age // *Clin. Endocrinol.* — 2012. - Vbl. 36. — P. 339.
63. *Meinhold H., Dudenhaustn J.W., Wenzel K.W., Saling E.* Amniotic fluid concentrations of 3, 5', 3'-triiodothyronine (reverse T₃), 3, 3'-diiodothyronine 3, 5, 3'- triiodothyronine (T₃) and thyroxine (T₄) in normal and complicated pregnancy // *Clin. Endocrinol.* (0x0- — 1979. — Vol. 10. — P. 355—365.
64. *Morgan R.* Immunology of term and preterm labor // *Reprod. Biology and Endocrin.* - 2013. - Vol. I. — P. 122.
65. *Nathanielsz PW.* Endocrine mechanisms of parturition in pregnancy: possible regulatory mechanisms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. - Vbl. 139. — P. 492-498.
66. *Osathanond R.* Thyroid function at birth in infants maternal thyroxine, triiodthy- ronine, reverse triiodthyronine and thyrothropin levels // *J. Clin. Endocrin. Metab.* - 2008. - Vol. 47. - P. 1236.
67. *Porterfield S.P., Hendrich C.E.* The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development current perspectives // *Endocr. Rev.* - 2003-Vbl. 14.-P. 94-106.
68. *Robbins J.* Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding // In: *Braverman L.E., Utiger R.D. (Eds).* *The Thyroid*. Ed 7th ed. - Philadelphia: JB Lippincott, 2006. - P. 96-111.
69. *Sasaki A., Shinkawa O., Yoshinaga K.* Placental corticotropin-releasing hormone may be a stimulator of maternal pituitary adrenocorticotrophic hormone secretion in humans//*J. Din. Invest.* - 1999. - Vol. 84. - P. 2007-2011.
70. *Schenker J.G., Chowers I.* Pheochromocytoma and pregnancy: Review of 89 cases // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2011. — Vol. 26 (11). — P. 739—747.
71. *Singer P.A.* Clinical approach to thyroid function testing in SA Falk (Ed.) // *Thyroid Disease Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine and Radiotherapy*. - NY: Raven, 2000.
72. *Skjoldebrand L., Brundin J., Carlstrom A., Pettersson T.* Thyroid associated components in serum during normal pregnancy // *Acta Endocrinol. (Copenh.).* - 2002.-Vbl. 100. - P. 504-511.
73. *Stewart T.L., Malone F.D.* First trimester screening for aneuploidy nuchal translucency sonography // *Semin. Perinatol.* - 2011. - Vol. 23. - P. 369-381.
74. *Szekeres-Bartho J., Barakony A., Polgar B. et al.* The role of T-cells in progesterone-mediated immunomodulation during pregnancy: a review // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2009. - Vbl. 42. - P. 44—48.
75. *Tran H.* Biochemical tests in pregnancy // *AUST Prescr.* — 2005. — Vol. 28. — P. 98-101.
76. *Trümmer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J. et al.* Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males// *Fertil. and Steril.* - 2011. - Vbl. 76. — P. 251.

77. Vermiglio F., Lo Presti VP, Scaffidi Argentina G. *etal.* Maternal hypothyroxinemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2009. — Vbl. 42. — P. 409-415.
78. Wasserstrum N., Anania C.A. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2005 -Vbl. 42.-P. 353-358.
79. Wilke T.J. Free thyroxine index, thyroid hormone/thyroxin-binding globulin ratio triiodothyronine uptake, and thyroxin-binding globulin compared for diagnostic value regarding thyroid function // Clin. Chem. - 2007. — Vbl. 29. — P. 74-79.
80. Yaron Y, Cherry M., Kramer R.E. *et at.* Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum a-fetoprotein, p-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. - Vbl. 181. - P. 968—974.