

Автоімунний тиреоїдит як чинник впливу на становлення репродуктивної функції дівчат у пубертатний період (огляд літератури і власні дослідження)



І.В. Бачинська

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) — це генетично детерміноване хронічне автоімунне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), що характеризується продукцією антитіл до пероксидази, тиреоглобуліну, клінічно виявляється збільшенням ЩЗ і порушенням продукції периферичних тиреоїдних гормонів. АІТ — найчастіша причина набутого гіпотиреозу в дитячому та підлітковому віці. За функціональним станом ЩЗ АІТ може характеризуватися еутиреозом, гіпотиреозом та субклінічним гіпотиреозом. Короткотривала стадія гіпертиреозу, так званого хашитоксикозу, — це особливість перебігу АІТ у дитячому та підлітковому віці. Відомо, що функція ЩЗ тісно пов'язана із системою гіпоталамус — гіпофіз — яєчники, перш за все завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції. ЩЗ і репродуктивна система взаємно впливають одна на одну. Порушення функції ЩЗ можуть стати причиною передчасного або пізнього статевого дозрівання, розладів менструального циклу, ановуляції, неплідності, невиношування вагітності, патології плода. У пубертатний період АІТ може негативно впливати на перебіг пубертату, призводячи до порушень фізичного розвитку, менструальної функції у вигляді олігоменореї, пубертатних кровотеч, аменореї, ановуляції. Було б неправильно оцінювати негативний вплив АІТ лише через порушення функції ЩЗ. Існує думка, що АІТ може бути причиною автоімунного ураження яєчників, формування автоімунного оофориту, який у подальшому може призводити до передчасної яєчничкової недостатності. Зв'язок між АІТ і синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) описаний у багатьох дослідженнях. Дані про наявність антитіл до ЩЗ у жінок із СПКЯ різняться. На жаль, вплив АІТ на формування репродуктивного здоров'я дівчат недостатньо вивчений, чітко не встановлений взаємозв'язок між ступенем порушення функції ЩЗ при АІТ і ступенем порушення становлення репродуктивної функції в дівчат-підлітків, типом порушення менструальної функції, що потребує подальших досліджень. Своєчасне виявлення прихованих форм гіпотиреозу, АІТ, адекватне лікування дисфункції ЩЗ саме в пубертатний період дасть змогу вчасно нормалізувати зміни з боку репродуктивної системи, запобігти формуванню патологічних уражень репродуктивних органів у дівчат, що сприятиме підвищенню репродуктивного здоров'я майбутніх матерів.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит, пубертатний період, дівчата-підлітки, порушення функції щитоподібної залози, порушення менструального циклу, репродуктивна функція.

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) — це генетично детерміноване хронічне автоімунне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ). Причиною цього процесу стає органоспецифічне запалення ЩЗ, що характеризується продукцією антитіл до пероксидази ЩЗ, тиреоглобуліну (ТГ) і клінічно виявляється збільшенням ЩЗ та порушенням продукції периферичних тиреоїдних гормонів. АІТ — найпоширеніша причина захворювань ЩЗ

у дітей та підлітків, а також набутого гіпотиреозу в дитячому та підлітковому віці.

Хакару Хашимото вперше описав це захворювання 1912 року в чотирьох пацієнток із дифузною збільшеною твердою ЩЗ, яка мала чіткі ознаки патології. Цей стан учений класифікував як хронічний лімфоцитарний тиреоїдит і назвав «struma lymphomatosa» [22].

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2016 р.

Бачинська Інна Валеріївна, лікар відділення дитячої та підліткової гінекології
01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1. Тел. (044) 236-74-65
E-mail: inna.bachynska@gmail.com

У процесі накопичення клінічних даних щодо автоімунного ураження ЩЗ з'явилися різні класифікації, серед яких найвдалішою вважають класифікацію R. Volpe (1984). У її рубрикації АІТ поділяється на кілька різних форм, серед яких спеціально виокремлено лімфоцитарний тиреоїдит у дітей і підлітків.

Поширеність АІТ коливається від 0,1 до 1,2 % у дітей і 6–11 % у жінок віком більше 60 років [1, 5, 36].

Статистичні дані, наведені в зарубіжній літературі, однозначно свідчать про те, що популяційна частота АІТ у дітей досягає 1 % (з відхиленнями від 0,3 до 1,3 %) [9, 24]. У нашій країні поширеність АІТ серед дітей становить 55,1 на 100 тис. населення. У цій віковій групі, особливо в період статевого дозрівання, відзначається схильність до автоімунної патології ЩЗ, здебільшого в осіб жіночої статі [10].

За даними різних авторів, від АІТ страждає від 5 до 40 % осіб у популяції Європи [34].

АІТ у 4–8 разів частіше спостерігається в жінок працездатного віку (35–60 років), ніж у чоловіків, і останнім часом спостерігається тенденція до захворюваності в молодших вікових групах [9, 27, 30].

АІТ дуже рідко виявляють у дітей молодше 3-х років, але такі випадки все ж описані в літературі [27].

Найчастіше це захворювання діагностують у дітей віком від 6 років, при цьому пік захворюваності припадає на середину пубертатного періоду [21].

За даними різних літературних оглядів, поширеність АІТ у дітей молодшого та шкільного віку становить від 0,2–0,4 до 2–4 % [14, 24].

Як зазначено в дослідженні А.Р. Weetman, рівень клінічної захворюваності на АІТ у США становить 1 до 182, або 0,55 % [35]. У Сполученому Королівстві, за даними W.M. Tunbridge і співавт., загальний рівень захворюваності на АІТ становить 0,8 % [33].

Відомо, що частота АІТ уже в дитинстві та юності набагато вища в осіб жіночої статі: у дівчат і дівчат-підлітків вона становить 1 %, тимчасом як у хлопчиків і хлопців-підлітків – 0,1 % [5, 36].

Залежно від географічного регіону АІТ поширений більше серед дівчат, ніж серед хлопців у співвідношенні від 4:1 до 8:1 [14, 24, 26].

АІТ має тенденцію до сімейних форм [5, 23, 29]. Спостереження за різнояцевими близнюками свідчать про одночасне виникнення у них АІТ у 3–9 % випадків, а в однойцевих близнюків – у 30–60 % випадків [11].

Тридцять-сорок відсотків хворих мають захворювання ЩЗ в сімейному анамнезі [16, 19, 35].

АІТ належить до класичних автоімунних захворювань. Згідно з теорією R. Volpe, у генетично схильних осіб унаслідок клітинних і гуморальних імуніологічних порушень починається розвиток АІТ. Генетична зумовленість АІТ підтверджується його асоціацією з антигенами системи HLA, частіше DR3 та DR5. Існує думка, що підвищена частота АІТ у жінок відображає зв'язок між генами X-хромосоми

та розвитком автоімунного процесу, а також, імовірно, вплив естрогенів на функцію В-лімфоцитів [5, 36]. Під впливом різних чинників генетично зумовлені дефекти імунікомпетентних клітин призводять до зриву толерантності та інфільтрації ЩЗ макрофагами, лімфоцитами, плазматичними клітинами, утворення антитіл до ТГ й мікросомальних білкових структур фолікулярного епітелію. Автоантитіла, що циркулюють, акумулюються на поверхні клітин фолікулярного епітелію з Т-лімфоцитами-кілерами й цитотоксично діють на гормональні клітини ЩЗ, тим самим зумовлюючи деструктивні зміни в тиреоцитах. Унаслідок цього знижується функція ЩЗ. Зменшення продукції тиреоїдних гормонів стимулює підвищення синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) з подальшим розвитком зоба [5, 16, 19]. Так формується гіпертрофічний варіант АІТ.

Атрофічну форму АІТ пов'язують з ефектом блокувальних антитіл до рецептора ТТГ. Автоантитіла до ТГ, що циркулюють у крові, і мікросомальні фракції не здійснюють пошкоджувального впливу, поки не скооперуються з Т-лімфоцитами-кілерами, які виділяють цитотоксичні фактори, що руйнують клітини. Цей процес називають антитілозалежною клітиноопосередкованою цитотоксичністю. Отже, у патогенезі АІТ беруть участь клітинний і гуморальний компоненти імунної відповіді [5, 19].

За даними низки авторів, до етіології АІТ мають стосунок деякі екологічні й негенетичні тригери [14, 35, 36]. Це, зокрема, куріння, стрес, надлишок йоду, деякі лікарські препарати, бактеріальні та вірусні інфекції, опромінення, забруднювачі й вагітність. До механізмів, за допомогою яких екологічні чинники спричиняють захворювання ЩЗ, можуть належати: перешкоджання здійсненню функції ЩЗ, прямий токсичний вплив на тиреоцити, стимуляція імунітету тощо. Часто важко прямо пов'язати вплив екологічних чинників на АІТ, адже це захворювання може асоціюватися з комбінацією факторів і виявлятися через довгий період [18, 22].

АІТ має хронічний перебіг. Один із перших симптомів – збільшення ЩЗ. Переважно залоза збільшується поступово, але в деяких випадках це відбувається різко й супроводжується болочістю та дисфагією. Збільшення ЩЗ може бути від ледве помітного до вираженого. У такому разі під час пальпації ЩЗ рівномірно збільшена, щільна, у деяких випадках вузлувата й горбиста [5, 10, 25].

Критерії діагностики АІТ: наявність первинного гіпотиреозу (маніфестного або стійкого субклінічного); високий вміст антитіл до компонентів ЩЗ – антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО); збільшення ЩЗ і дифузне зниження її ехогенності, що виявляють під час ультразвукового дослідження.

За функціональним станом ЩЗ АІТ може характеризуватися еу-, гіпо- і, рідше, гіпертиреозом. Разом з тим ці клінічні ознаки неспецифічні,

оскільки в значній частині пацієнтів з АІТ спостерігається еутиреодний стан.

Особливість перебігу АІТ у дітей – наявність на перших етапах захворювання гіпертиреодної стадії, так званого хашитоксикозу. Причини його розвитку – деструкція тироцитів, що призводить до вивільнення надмірної кількості периферичних ТГ [1, 5, 10]. Для цього стану характерний гіперметаболізм, дратливість, безпричинна плаксивість, тахікардія, підвищення пульсового тиску, тремор пальців рук, посилення роботи потових залоз. На відміну від тиреотоксикозу при дифузному токсичному зобі, хашитоксикоз не супроводжується екзофтальмом. Тиреотоксична фаза АІТ короткотривала, згодом виникає еутиреоз із можливим поступовим переходом у гіпотиреоз.

У подальшому може настати спонтанна ремісія, а потім поступовий розвиток гіпотиреозу через фазу його субклінічного перебігу. Ознаки гіпотиреозу: брадикардія, зниження артеріального тиску, тенденція до запорів, мерзлякуватість, холодні кінцівки, менша рухливість (синдром брадипсихізму), зниження успішності в школі.

Існує думка, що у хворих на АІТ периферичні ТГ знижуються на 3–5 % на рік [7, 20, 36]. АІТ може довгий час перебігати безсимптомно, і лише розвиток гіпотиреозу може підштовхнути лікаря до подальшого обстеження та встановлення діагнозу АІТ.

Дослідження останніх часів показали, що приблизно у 25 % хворих з АІТ у стадії гіпотиреозу може спонтанно відновитися функція ЩЗ [26, 31].

Але деякі дослідники вважають, що у процесі морфологічної еволюції автоімунного процесу при АІТ функція ЩЗ зазнає стадійних змін і практично обов'язково завершується гіпотиреозом, однак водночас відмічають, серед пацієнтів з АІТ переважають хворі із субклінічними (40,5 %) і маніфестними (36,5 %) формами гіпотиреозу [11].

Існують різні погляди щодо перебігу АІТ у дітей.

Хоча в частині пацієнтів гіпотиреоз розвивається поступово – місяцями або роками, у більшість дітей, яким було встановлено діагноз еутиреозу, він так і зберігається. Через кілька років приблизно половина дітей із субклінічним гіпотиреозом повертається до еутиреозу, в той час коли в іншій половині розвивається клінічний гіпотиреоз. G. Radetti та співавт. у мультицентровому дослідженні вивчали довгострокові дані щодо дітей з еутиреозом, які страждають від АІТ, і виявили, що у 64,8 % зберігся еутиреоз, у 9,5 % спостерігали прогресію до гіпотиреозу, а у 25,7 % – до клінічного гіпотиреозу через 5 років [30].

За даними іншого проспективного дослідження, в яке було залучено 98 дітей з гіпертрофічною формою АІТ, за час дослідження протягом 2-х років з-поміж 24-х дітей у стані еутиреозу у 3-х розвинувся гіпотиреоз, у 4-х – субклінічний гіпотиреоз; із 32-х пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом 7 перейшли в стадію еутиреозу, у 4-х розвинувся гіпотиреоз. У всіх 42-х дітей з гіпотиреозом, що отримували лікування левотироксином, за час спостереження функція ЩЗ не змінилася. Врахувавши результати, за якими з 56 пацієнтів без порушення функції ЩЗ тільки у 7 (12,5 %) протягом 2-х років розвинувся гіпотиреоз, автори дійшли висновку про доцільність саме динамічного спостереження за дітьми з АІТ у стані еутиреозу та субклінічного гіпотиреозу з метою раннього їх виявлення та запобігання негативному впливу на ріст і розвиток [21].

Відомо, що функція ЩЗ тісно пов'язана із 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 та патології плода. Своєю чергою стан репродуктивної системи істотно впливає на функцію ЩЗ. Це підтверджується зміною тиреодної функції під час вагітності та лактації, у разі доброякісних пухлин і гіперпластичних процесів у жіночих статевих органах та в пацієток з аномальними матковими кровотечами [3].

Основною причиною розладів репродуктивної системи при зниженні функцій ЩЗ стає порушення моноамінергічного контролю за секрецією люліберину гіпоталамусом і пошкодження механізмів позитивного зворотного зв'язку між яєчниками та гіпофізом. ТГ впливають на статеві залози, гальмуючи фолікулоstimулювальну й лютеїнізувальну функцію гіпофіза, підвищують чутливість яєчників до гонадотропних гормонів і ендометрія до естрогенів. У пубертатний період ТГ активно впливають на організм, стимулюючи спільно зі статевими стероїдами завершення фізичної, статевої і психічної диференціації та сприяючи встановленню в жіночому організмі нормального двофазного циклу [2, 6, 28].

Дані про порушення фізичного і статевого розвитку та порушення менструального циклу різняться. Так, відомо, що поширеність патології репродуктивної системи залежить не від форми ураження ЩЗ, а від ступеня її збільшення та від функціонального стану. За даними науковців, затримка статевого розвитку й дисфункція яєчників трапляються при гіпотиреозі у 2–2,5 рази частіше, ніж при еутиреодному зобі [2]. За свідченням іншої групи дослідників, найхарактерніша форма порушення менструальної функції при гіпотиреозі – вторинна аменорея (36,4 % випадків у досліджуваній групі) [8]. Деякі автори відмічають таке порушення менструального циклу як гіперполіменорея [6, 8].

Особливо різко відхилення в репродуктивній системі виявляються у випадку порушення функції ЩЗ в дитячому віці. Таким дітям притаманна затримка росту й відсутність так званого пубертатного стрибка [1, 12].

Неоднозначні зміни рівня гонадотропних гормонів в осіб із первинним гіпотиреозом пояснюють різні клінічні варіанти встановлення пубертату в дівчат – від вираженого гіпогонадізму до прискороного пубертату [4, 7]. Так, Е.Н. Грак та співавт. зазначають, що в дівчат пубертатного віку з АІТ статистично значуще частіше порівняно з контрольною групою виявляли підвищення рівня лютеїнізувального гормону, пролактину, тестостерону, статистично значуще частіше відмічали дисфункцію яєчників, кістозну дегенерацію яєчників, ановуляторні менструальні цикли, дифузну мастопатію й гіпоталамічний синдром [4].

Відомо, що при АІТ поширене порушення менструального циклу у вигляді олігоменореї, гіперменореї, аменореї, ановуляції. Порушення менструального циклу при первинному гіпотиреозі спостерігаються у 3 рази частіше, що становить від 24 до 70 % загальної популяції жінок репродуктивного віку [6, 32].

Тривалий АІТ призводить до відсутності овуляції, що може стати причиною непліддя [23, 28].

З огляду на те, що більшість хворих на АІТ – представники жіночої статі, початок і пік захворювання припадає на пубертат, а саме в цей період у дівчат відбувається становлення репродуктивної функції і формується регулярний менструальний цикл як запорука майбутнього материнства, питання впливу АІТ на перебіг пубертату викликає неабияке зацікавлення. На жаль, вплив АІТ на формування репродуктивного здоров'я дівчат недостатньо вивчений, зокрема, чітко не встановлений взаємозв'язок між ступенем порушення функції ЩЗ при АІТ та ступенем порушення становлення репродуктивної функції в дівчат. Адже відомо, що навіть мінімальна тиреоїдна недостатність, яка виникає з причини АІТ у дітей, несприятливо впливає на їх фізичний і статевий розвиток, ментальні функції, імунітет і стан багатьох систем дитячого організму [2, 8]. У подальшому житті дівчинки, дівчини, а потім і молоді жінки така невиявлена гіпертироксинемія найчастіше прогресує, а з настанням вагітності негативно впливає на здоров'я не лише жінки, а й на здоров'я майбутньої дитини, адже за таких умов найуразливіші сфери – це формування й дозрівання центрів вищої нервової діяльності та анатомо-функціональних структур майбутнього інтелекту [10]. Безперервна гормональна терапія АІТ, розпочата в дівчини ще в підлітковому віці, захистить від цих наслідків саме в перші тижні вагітності. Водночас пізня діагностика АІТ на тлі вагітності за відсутності замісної гормональної терапії загрожує ймо-

вірністю викидня, вад розвитку та інтелектуальної недостатності в майбутньої дитини [10].

Ми обстежили 242 дівчини, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гінекології або звернулися до консультативно-діагностичної поліклініки НДСЛ «Охматдит». В основну групу ввійшли 120 дівчат віком від 12 до 18 років, хворих на АІТ, з порушеннями або без порушень менструального циклу, у групу порівняння – 122 дівчини, зіставні за віком, без патології ЩЗ з порушеннями або без порушень менструального циклу.

Серед дівчат з АІТ регулярний менструальний цикл був лише у 32,5 % (39 осіб), серед пацієнток групи порівняння – у 48 % (59 осіб). В основній групі серед дівчат 12–15 років (74 пацієнтки) лише у 33 % (25 дівчат) був регулярний менструальний цикл, у 32,4 % (24) порушення менструального циклу мали вигляд аномальних маткових кровотеч, у 36,4 % (27) – гіпоменструального синдрому. У групі порівняння серед дівчат 12–15 років (68 осіб) регулярний менструальний цикл був у 47,05 % (32), аномальні маткові кровотечі – у 33,8 % (23), гіпоменструальний синдром – у 22,05 % (18). В основній групі серед дівчат 16–18 років (46 пацієнток) регулярний менструальний цикл спостерігали лише у 26 % (12), аномальні маткові кровотечі – у 21 % (10), гіпоменструальний синдром – у 52,17 % (24). У групі порівняння 16–18 років (52 дівчини) регулярний менструальний цикл був у 51,9 % (27), кровотечі – у 25 % (13), гіпоменструальний синдром – у 23,07 % (12).

Подальші дослідження в цьому напрямку тривають.

Існує думка, що АІТ може асоціюватися з хворобами сполучної тканини, шкіри, гематологічними (перніціозна анемія, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура), гастроентерологічними (автоімунні захворювання печінки, целіація), генетичними (автоімунний полігландулярний синдром I–II типу, недостатність функції яєчників, синдром Дауна, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера), інфекційними (гепатит С), неврологічними захворюваннями (синдром Міллера–Фішера, синдром Гієна–Барре, розсіяний склероз, міастенія) та із захворюваннями нирок (гломерулярна хвороба з мінімальними змінами) [28].

Вірогідно, АІТ може бути причиною автоімунного ураження яєчників, автоімунного оофориту, який у подальшому може призводити до непліддя та синдрому передчасної яєчничкової недостатності [6, 8, 13, 17].

Так, за даними деяких авторів, у 27 % жінок є одночасно передчасна яєчничкова недостатність та автоімунні ураження ЩЗ [6, 12]. В іншому проспективному дослідженні продемонстровано майже в 3 рази вищу частоту АІТ у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і доведено, що вчасна корекція гіпотиреозу як наслідку АІТ –

невід'ємна умова відновлення репродуктивної функції в жінок із СПКЯ [6].

У дослідженні О. Е. Janssen та співавт. у 27 % жінок із СПКЯ виявлено АТ-ТПО порівняно з 8 % у групі контролю ($p < 0,001$). Автори пояснюють такі дані підвищеним співвідношенням естроген/прогестерон, як це часто відбувається при СПКЯ [23]. М. Abalovich та співавт. показали, що поширеність автоімунних захворювань ЩЗ була підвищена в групі жінок з непліддям, яке розвинулося внаслідок передчасного виснаження яєчників, що, найвірогідніше, також мало автоімунну етіологію [13].

Зв'язок між АІТ і СПКЯ описаний у багатьох дослідженнях, але справжній патогенетичний зв'язок ще не отримав остаточного пояснення. У роботі Du Danfeng наведено результати мета-аналізу шести досліджень. З'ясовано, що частота реєстрації АІТ, значення ТТГ, АТ-ТПО, антитіл до ТТГ у жінок із СПКЯ значно вищі, ніж у пацієнток без цього синдрому. Це свідчить про те, що СПКЯ може бути своєрідним автоімунним захворюван-

ням і щільно асоціюється з АІТ. Зазначений факт потребує додаткового обстеження функції ЩЗ у жінок із СПКЯ та замісної гормональної терапії за необхідності [18].

Отже, проблема АІТ, вплив цього захворювання на перебіг пубертату в дівчат, характер порушень становлення репродуктивної функції потребують подальшого вивчення. Зростання кількості порушень менструального циклу, затримки статевого розвитку в структурі гінекологічної патології серед дівчат-підлітків на тлі ендокринної патології та недостатня ефективність загальноприйнятих методів профілактики зумовлюють необхідність подальших наукових досліджень

Своєчасне виявлення прихованих форм гіпотиреозу, АІТ, адекватне лікування дисфункції ЩЗ саме в пубертатний період дасть змогу вчасно нормалізувати зміни з боку репродуктивної системи, запобігти патологічним ураженням репродуктивних органів у дівчат, що сприятиме підвищенню репродуктивного здоров'я майбутніх матерів.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология: Руководство. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Влияние соматической патологии на некоторые параметры физического развития девочек в возрасте 10–14 лет // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2009. — № 4. — С. 78–84.
3. Венцовський Б.М., Яроцький М.Є., Яроцька І.В. Тиреотропна активність гіпофіза та функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з доброякісними захворюваннями матки в поєднанні з патологією щитоподібної залози: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — 2006. — С. 78–82.
4. Грак Е.Н., Можейко А.Ф., Найчук И.И., Ершова А.И. Влияние аутоиммунного тиреоидита на становление репродуктивной системы девочек-подростков // Человек и лекарство: материалы XIII Рос. нац. конгр. — М., 2006. — С. 375.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология: Учебник. — 2-е изд. — М.: Медицина, 2009. — 432 с.
6. Демина Т.Н., Алипова Н.Ф. Аутоиммунный тиреоидит и репродуктивная функция женщины // Газета «Новости медицины и фармации». Акушерство, гинекология, репродуктология. — 2009. — № 275.
7. Кияев А.В. Референтные значения тиреотропного гормона и распространенность субклинических нарушений функции щитовидной железы у подростков в регионе легкого йодного дефицита // Пробл. эндокринол. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 14–17.
8. Медведова И.Б. Оценка репродуктивного потенциала девочек-подростков // Пробл. репродукции. Спец. выпуск. — 2009. — С. 153–154.
9. Павлов А.А., Алексеева Т.И., Стремоухов А.А. Наиболее распространенные заболевания щитовидной железы в общей врачебной практике // Вестн. сем. мед. — 2006. — № 4. — С. 12–19.
10. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
11. Паньків В.І. Тиреоїдити // Междунар. эндокринолог. журнал. — 2012. — 6 (46).
12. Трушкевич О.О. Порушення менструального циклу в пубертатний період як фактор ризику соматичної захворюваності // Вісн. наук. досліджень. — 2005. — № 2. — С. 92–93.
13. Abalovich M., Mitelberg L., Allami C. et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility // Gynecol. Endocrinol. — 2007. — Vol. 23. — P. 279–283.
14. Brent G.A., Larsen P.R., Davies T.F. Hypothyroidism and thyroiditis / Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Karsen P.R. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology. — 11th ed. — Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2008. — Chap. 12.
15. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease // Thyroid. — 2010. — 20. — P. 755–761.
16. Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick. — John Hopkins University School of Medicine. — Baltimore, Maryland, 2009. — 860 p.
17. Corssmit E.P., Wiersinga W.M., Boer K. et al. Pregnancy (conception) in hyper- or hypothyroidism // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2001. — 145 (15). — P. 727–731.
18. Danfeng Du, Xuelian Li. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2013. — N 6 (10). — P. 880–889.
19. Deirdre C.E., Alia H., Yaron T., Cutting E. The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2010. — 17. — P. 437–439.
20. Feldkamp J. Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2009. — Vol. 134, N 49. — P. 2504–2509.
21. Gopalakrishnan S., Chugh P.K., Chhillar M. et al. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study // Pediatrics. — 2008. — Vol. 122, N 3 (September).
22. Hashimoto H. Zur kenntniss der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir. — 1912. — 97. — P. 219–248.
23. Janssen O. E., Mehlmauer N., Hahn S. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 150. — P. 363–369.
24. Kliegman R.M. Disorder of thyroid gland // Kliegman R.M., Behrman R.H., Jenson H.B., Stanton B.M.D. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. — 18th ed. — Saunders, 2007.
25. Lafranchi S. Thyroiditis and acquired hypothyroidism // Pediatric Annals. — 1992. — Vol. 21, N 1. — P. 29–39.
26. Leonhardt Ai J.M., Heymann W.R. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — 48. — P. 641–659.
27. Ostergaard G.Z., B.B. Jacobsen. Atrophic, autoimmune thyroiditis in infancy. A case report // Hormone Research. — 1989. — Vol. 31, N 4. — P. 190–192.
28. Poppe K., Velkeniers B., Glinier D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2008. — 4 (7). — P. 394–405.
29. Promberger R., Hermann M., Johannes O. Hashimoto's Thyroiditis in Patients With Normal Thyroid-stimulating Hormone Levels // Expert Rev. Endocrinol. Metab. — 2012. — 7 (2). — P. 175–179.
30. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. Study Group for Thyroid

- Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children // *Journal of Pediatrics*. — 2006. — 149. — P. 827–832.
31. Roos A., Links T.P., de Jong-van den Berg L.T. et al. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects // *Eur. J. Intern. Med.* — 2010. — 21 (6). — P. 555–559.
 32. Schumm—Draeger P-M. Thyroiditis. Formen, Diagnostik, Therapie // *Der Internist*. — 1998. — Vol. 39. — P. 594–598.
 33. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1977. — 7. — P. 481–493.
 34. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — N 43. — P. 55–69.
 35. Weetman A.P. Thyroid disease // *The Autoimmune Disease / Rose N.R., Mackay I.R. (eds)*. — 2006. — P. 467–482.
 36. Yaron T., Amanda H. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment // *Journal of Autoimmunity*. — 2009. — 32. — P. 231–239.

Аутоиммунный тиреоидит как фактор влияния на становление репродуктивной функции девушек в пубертатный период (обзор литературы и собственные исследования)

И.В. Бачинская

Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — генетически детерминированное хроническое аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое характеризуется продукцией антител к пероксидазе, тиреоглобулину, клинически проявляется увеличением ЩЖ и нарушением продукции периферических тиреоидных гормонов. АИТ является наиболее частой причиной приобретенного гипотиреоза в детском и подростковом возрасте. По функциональному состоянию ЩЖ АИТ может характеризоваться эутиреозом, гипотиреозом и субклиническим гипотиреозом. Короткая стадия гипертиреоза, так называемого хашитоксикоза, является особенностью течения АИТ в детском возрасте. Известно, что функция ЩЖ тесно связана с системой гипоталамус — гипофиз — яичники, в первую очередь за счет наличия общих центральных механизмов регуляции. ЩЖ и репродуктивная система взаимно влияют друг на друга. Нарушения функции ЩЖ могут стать причиной преждевременного или позднего полового развития, расстройств менструальной функции, ановуляции, бесплодия, невынашивания беременности, патологии плода. В пубертатный период АИТ может приводить к патологическому течению пубертата, нарушению физического развития, менструальной функции в виде олигоменореи, пубертатных кровотечений, аменореи, ановуляции. Однако было бы неверно судить о негативном влиянии АИТ только по измененной функции ЩЖ. Существует мнение, что АИТ может быть причиной аутоиммунного поражения яичников, формирования аутоиммунного оофорита с последующим развитием преждевременной яичниковой недостаточности. Взаимосвязь между АИТ и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) описана во многих работах. Данные о наличии антител к ЩЖ у женщин с СПКЯ разнятся. К сожалению, влияние АИТ на формирование репродуктивного здоровья девочек изучено недостаточно, четко не установлена связь между степенью нарушений функции ЩЖ при АИТ и степенью нарушения становления репродуктивной функции девочек-подростков, типом нарушения менструальной функции, что требует дальнейших исследований. Своевременное выявление скрытых форм гипотиреоза, АИТ, адекватное лечение дисфункции ЩЖ именно в пубертатный период позволит своевременно нормализовать изменения со стороны репродуктивной системы, предотвратить формирование патологических повреждений репродуктивных органов у девочек, что будет способствовать улучшению репродуктивного здоровья будущих матерей.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, пубертатный период, девочки-подростки, нарушения функции щитовидной железы, нарушения менструального цикла, репродуктивная функция.

Autoimmune thyroiditis as an impact factor on the formation of reproductive function in girls during puberty (literature review and own data)

I.V. Bachynska

National Children's Specialized Hospital «Oxmatdyt», Kyiv

Autoimmune thyroiditis (AT) — is a genetically determined chronic autoimmune disease of the thyroid gland (TG), which is characterized by the production of the peroxidase and thyroglobulin antibodies, and clinically manifested by an increased TG and dysfunction of production of peripheral thyroid hormones. AT is the most common cause of acquired hypothyroidism in childhood and adolescence periods. Depending on the functional state of the TG, AT can have euthyrosis, hypothyroidism, and subclinical hypothyroidism phase. The short stage of hyperthyroidism is a feature of AT course in childhood and adolescence. It is well known that thyroid function is closely associated with the hypothalamic-pituitary-ovarian system, above all, thanks to the common central regulatory mechanisms. Thyroid and reproductive system mutually influence each other. Disorders of the thyroid function can cause precocious or delayed puberty, menstrual disorders, anovulation, infertility, miscarriage or fetal pathology. In the pubertal period, AT may adversely affect the course of puberty, leading to physical development disorders, menstrual dysfunction in the form of oligomenorrhea, puberty bleeding, amenorrhea, and anovulation. It would be wrong to assess the negative impact of AT only because of the dysfunction of the TG. It is believed that AT may be the cause of autoimmune ovary failure, the formation of autoimmune oophoritis that subsequently can lead to the premature ovarian insufficiency. The link between polycystic ovary syndrome (PCOS) and AT has been described in many studies. Data about the presence of thyroid antibodies in women with PCOS are different. Unfortunately, the impact of AT on the formation of the reproductive health in girls is insufficiently studied, the correlation between the degree of thyroid dysfunction in case of AT, the degree of formation of reproductive function of adolescent girls and the type of menstrual dysfunction is not clearly established, that needs further research. Timely detection of hidden forms of hypothyroidism and AT, adequate treatment of thyroid dysfunction in puberty, will allow to normalize changes in the reproductive system promptly and prevent the formation of pathological lesions of the reproductive organs in girls that will enhance the reproductive health of future mothers.

Key words: autoimmune thyroiditis, puberty, adolescent girls, thyroid dysfunction, menstrual disorders, reproductive function.