

## Литература

1. Петрухин В. А., Бурумжулова Ф. Ф. Беременность в условиях йодного дефицита. Фарматека. М.; 2007; 14: 48-50.
2. Мурашко Л. Е. и др. Заболевания щитовидной железы у беременных. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М: Авианздат, 2002.; 418-419.
3. Lazarus J. H. Thyroid dysfunction: reproduction and postpartum thyroiditis Semin Reprod Med. 2002; 20(4): 381-388.
4. Краснопольский В. И., Логутова Л. С., Гридчик А. Л. и др. Беременность и заболевания ЩЖ: эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты. М; 2005.
5. Кулаков В. И., Барашнева Ю. И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. М; 2006.
6. Мельниченко Г. А., Фадеев В. В., Дедов И. И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика (пособие для врачей). М; 2003.
7. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В. Потеря беременности. М; 2007:113-122.
8. Башмакова Н. В., Путилова Н. В., Крысова Л. А. «Перинатальные аспекты антифосфолипидного синдрома». Екатеринбург; 2007: 29-34.
9. Путилова Н. В., Крысова Л. А. К вопросу о профилактике тромбофилий при беременности у женщин с циркулирующей антифосфолипидных антител и акушерской патологией. Современные технологии в преф. перинатальной и материнской смертности: тезисы Всероссийского Пленума ассоциации акуш.-гинекологов. М, 2000. 176-177.
10. Зильбер М. Ю. Диагностика и лечение гипотиреоза у беременных: методические рекомендации. Екб; 2003.
11. Эндокринология: национальное руководство. Под редакцией Дедова И. И., Мельниченко Г. А. М; ГЭОТАР-Медиа, 2008.

## Распространенность и структура тиреопатий после естественной и хирургической менопаузы у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода

Е. Г. Дерябина, Н. В. Башмакова

ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### The incidence and features of thyroid diseases in natural and surgical menopausal women at the age of 45–55 years who lived in the territory with mild iodine deficiency

E. G. Deryabina, N. V. Bashmakova

Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** сравнительный анализ распространенности и структуры патологии щитовидной железы (ЩЖ) после естественной (ЕМ) и хирургической менопаузы (ХМ) у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода.

**Материал и методы:** популяционное исследование 654 женщин в возрасте 45–55 лет, выбранных случайным способом по базе данных обязательного медицинского страхования г. Екатеринбурга и из числа прооперированных в объеме пангистерэктомии в перименопаузальный период на базе ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий». Были выделены две группы женщин: 184 после ЕМ и 142 после ХМ. Исследовали тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин и антитела к тиреоидной пероксидазе, УЗИ ЩЖ. Статистический анализ включал критерий Стьюдента, хи-квадрат, коэффициенты корреляции.

**Результаты:** гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита встречался в 2,3 раза чаще после ЕМ, чем после ХМ. По частоте послеоперационного гипотиреоза различий между группами не было. Причинами гипертиреоза в равной степени были диффузный токсический зоб и функциональная автономия ЩЖ. У женщин после ХМ в 1,4 раза чаще выявляли низко нормальный ТТГ, в 1,7 раз чаще — диффузный зоб, на 21,6% чаще — узловой зоб.

**Выводы:** наиболее распространенной патологией ЩЖ у женщин после менопаузы любой этиологии были гипотиреоз и узловые формы зоба. После ЕМ чаще встречались аутоиммунные тиреопатии, после ХМ—тиреопатии, связанные с дефицитом йода.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, хирургическая менопауза, гипотиреоз, узловой зоб.

#### Resume

**The purpose:** to compare the incidence and features of thyroid diseases in natural and surgical menopausal women at the age of 45 — 55 years who lived in the territory with mild iodine deficiency.

**Material and methods:** population study of randomly chosen 654 women at the age of 45–55 years. Among surveyed two groups were taken out: 184 natural menopausal (NM) women and 142 surgical menopausal (SM) women after hysterectomy with bilateral ovariectomy. Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine and autoantibodies to thyroperoxidase (AbTPO), thyroid ultrasound were measured in both groups.

Е. Г. Дерябина — к. м. н., старший научный сотрудник отделения экологической репродуктологии;

Н. В. Башмакова — д. м. н., профессор, Заслуженный врач РФ, зам. директора по НИР.

**Results.** Hypothyroidism after autoimmune thyroiditis was registered 2.3 times more often in NM than in SM women. The incidence of hypothyroidism after surgical therapy was registered equal in NM and in SM women. Graves' disease and multinodular toxic goiter was registered equal in NM and in SM women too.  $0.4 < \text{TSH} < 1.0 \text{ mU/L}$  was registered 1.4 times more often, and the diffuse goiter was registered 1.7 times more often, and the nodular goiter was registered on 21.6% more often in SM than in NM women. But thyroid nodule  $< 10 \text{ mm}$  was registered 3.1 times more often in NM than in SM women.

**Conclusions.** The nodular goiter and hypothyroidism are the most often thyroid diseases in menopausal women. Thyroid autoimmune disease was registered more often in NM than in SM women. Thyroid iodine deficiency disease was registered more often in SM than in NM women.

**Key words:** thyroid, surgical menopause, hypothyroidism, hyperthyroidism, nodular goiter..

## Введение

Высокая частота заболеваний щитовидной железой (ЩЖ) у женщин может быть связана с дисбалансом между эстрогенами и прогестероном, что часто наблюдается во время активных гормональных изменений, таких как наступление половой зрелости, беременность, менопаузальный период [1, 2, 3, 4]. Известно, что с наступлением менопаузы при снижении уровня эстрогенов может уменьшаться чувствительность тиреотропного гормона (ТТГ) к стимулирующему влиянию тиреотропин-рилизинг гормона [5, 6, 7]. Считают, что овариоэктомия может стимулировать гипоталамико-тиреоидную ось, а последующее назначение эстрадиола — слегка тормозить функциональную активность ЩЖ [8, 9]. Удаление яичников приводит к серьезным изменениям гормонального баланса женского организма даже после завершения репродуктивного периода. В отличие от естественной менопаузы (ЕМ), при которой угасание функции яичников происходит постепенно в течение нескольких лет, после двухсторонней овариоэктомии происходит одномоментное выключение их функции и развивается хирургическая менопауза (ХМ). Удаление матки и придатков при гинекологических заболеваниях до сих пор остается весьма распространенной операцией. Тем не менее, данных, касающихся изучения особенностей состояния ЩЖ после ХМ и основанных на принципах доказательной медицины, чрезвычайно мало.

**Цель:** сравнительный анализ частоты и структуры тиреоидной патологии после ЕМ и ХМ у женщин 45-55 лет в регионе с легким дефицитом йода.

## Материал и методы исследования

Проведено популяционное исследование 654 женщин 45-55 лет, выбранных случайным способом по базе данных обязательного медицинского страхования г. Екатеринбурга и из числа прооперированных в объеме пангистерэктомии в ФГУ «Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий». Были выделены две группы. 1-ю группу составили 184 пациентки после ЕМ. Критерии включения: возраст на момент исследования 45-55 лет, длительность ЕМ 1 год

и более, возраст наступления ЕМ 45 лет и старше, отсутствие искусственной менопаузы. Во 2-ю группу были включены 142 женщины после ХМ. Критерии включения: возраст на момент операции 45-55 лет, отсутствие ЕМ до пангистерэктомии. Показаниями к операции были большие размеры и быстрый рост миомы матки, рецидивирующая гиперплазия эндометрия без эффекта от консервативной терапии, доброкачественные опухоли яичников. Статистически значимой разницы между группами по возрасту наступления менопаузы и по возрасту на момент обследования не было (табл. 1).

Всем пациенткам было проведено исследование концентрации ТТГ, свободного тироксина (сТ4) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Алкор-Био» (С.-Петербург, Россия) для ТТГ и сТ<sub>4</sub>, фирмы «Biomerica» (США) для АТ-ТПО и полуавтоматического анализатора «Victor<sup>2</sup>» фирмы «Wallac» (Финляндия). Нормальные значения для ТТГ: 0,2-3,2 мМЕ/л, сТ<sub>4</sub>: 10-25 пмоль/л, для АТ-ТПО: 0-40 МЕ/мл. Всем женщинам было проведено УЗИ ЩЖ линейным датчиком 8 МГц на аппарате «Diagnostic Ultrasound System 3535» фирмы «B&K Medical» (Дания).

Объем ЩЖ рассчитывали по формуле Brunn J. et al., 1981, нормальным считался объем железы до 18 мл. При обнаружении пальпируемого и/или превышающего в диаметре 1 см на УЗИ узловое образование проводилась диагностическая тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия ЩЖ с последующим цитологическим исследованием аспирата.

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Statgraphics 2.1 и Biostat 3.03, включая критерий Стьюдента (t), критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ), коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Данные в тексте при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M — среднее,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Критический уровень значимости (P) при проверке гипотез равен 0,05.

## Результаты и обсуждение

Результаты оценки функционального состояния ЩЖ представлены в табл. 2. Изменения тиреоидной функции после ХМ (15,5%, 22/142) встречались в 1,7 раз реже, чем после ЕМ (26,6%, 49/184;  $\chi^2=5,2$  с одной степенью свободы ( $df=1$ ),  $P=0,02$ ). Наиболее частым вариантом нарушения функции ЩЖ в обеих группах был гипотиреоз ( $ТТГ>4,0$  мМЕ/л). В целом, снижение функции ЩЖ регистрировалось в 1,8 раз чаще у женщин с ЕМ (23,9%, 44/184), чем у пациенток с ХМ (13,4%, 19/142;  $\chi^2=6,2$ ,  $df=1$ ,  $P=0,01$ ). Гипотиреоз вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) встречался в 2,3 раза чаще после ЕМ (19,6%, 36/184), чем после ХМ (8,5%, 12/142;  $\chi^2=5,8$ ,  $df=1$ ,  $P=0,02$ ). Диагноз АИТ был верифицирован в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской Ассоциации Эндокринологов [10]. Повышение титра АТ-ТПО, имеющее клиническое значение, было сопоставимо в обеих группах и соответствовало данным других эпидемиологических исследований [6, 10]. Послеоперационный гипотиреоз встречался одинаково часто в обеих группах (табл. 2). Причинами операции на ЩЖ были: папиллярный рак ЩЖ — 0,9% (3/326), ДТЗ — 0,3% (1/326), узловой коллоидный пролиферирующий зоб (УКПЗ) — 3,4% (11/326). По частоте повышенной функции ЩЖ ( $ТТГ<0,4$  мМЕ/л) статистически значимых различий между изучаемыми группами выявлено не было. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) и функциональная автономия (ФА) в равной степени были причинами гипертиреоза в обеих группах (табл. 2).

В структуре заболеваний ЩЖ значительную долю составляют аутоиммунные тиреопатии — ДТЗ и АИТ [6, 10]. Эти заболевания встречались в 2,1 раза чаще у женщин после ЕМ (20,7%, 38/184), чем после ХМ (9,2%, 13/142;  $\chi^2=7,1$ ,  $df=1$ ,  $P=0,007$ ). Между значениями ТТГ и АТ-ТПО была обнаружена слабая положительная связь — коэффициент корреляции Пирсона  $r=0,2$  ( $P=0,002$ ).

Неблагоприятным последствием хронического йодного дефицита для взрослых является высокая распространенность ФА, самым частым клиническим вариантом которой является многоузловой токсический зоб [6, 10].

В связи с этим заслуживала внимания оценка частоты случаев низко нормального ТТГ ( $0,4<ТТГ<1,0$  мМЕ/л). Указанные значения ТТГ в 1,4 раза чаще встречались у женщин после ХМ (14,1%, 20/142), чем после ЕМ (10,3%, 19/184;  $\chi^2=0,7$ ,  $df=1$ ,  $P>0,05$ ). Многоузловой зоб в сочетании с низко нормальным ТТГ был выявлен у 3,3% (6/184) женщин после ЕМ и у 2,1% (3/142) женщин после ХМ ( $P>0,05$ ) (табл. 2). Учитывая начало массовой профилактики с помощью йодированной соли в нашей стране, не исключается возможность декомпенсации ФА ЩЖ в виде развития тиреотоксикоза. Поэтому, для своевременного выявления ФА при узловых формах зоба и низко нормальном уровне ТТГ рекомендуется проводить скенирование ЩЖ [10].

Увеличенный объем ЩЖ был выявлен в 1,4 чаще после ХМ (15,5%, 22/142), чем после ЕМ (10,9%, 20/184;  $\chi^2=1,1$ ,  $df=1$ ,  $P=0,3$ ): диффузное увеличение ЩЖ — в 1,7 раз чаще (9,2%, 13/142 против 5,4%, 10/184;  $\chi^2=1,2$ ,  $df=1$ ,  $P=0,3$ ), диффузный эндемический зоб (ДЭЗ) — в 4,8 раз чаще (7,7%, 11/142 против 1,6%, 3/184;  $\chi^2=5,9$ ,  $df=1$ ,  $P=0,02$ ) (табл. 2). Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб, как наиболее частая причина узлового зоба, на 21,3% чаще регистрировался после ХМ — 21,2% (30/142), чем после ЕМ — 17,4% (32/184) ( $P>0,05$ ). Узловые образования меньше 1 см в 3,1 раза чаще выявлялись после ЕМ — 21,7% (40/184), чем после ХМ — 12,2% (10/142) ( $\chi^2=12,2$ ,  $df=1$ ,  $P=0,0001$ ) (табл. 2). При корреляционном анализе было выявлено наличие положительной связи средней силы между возрастом и частотой узловых образований  $\geq 1$  см — коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s=0,4$  ( $P=0,0001$ ), слабой положительной связи между значением АТ-ТПО и объемом ЩЖ —  $r=0,2$  ( $P=0,0001$ ), между АТ-ТПО и частотой многоузлового зоба —  $r_s=0,3$  ( $P=0,0001$ ), между объемом ЩЖ и наличием ХМ —  $r_s=0,2$  ( $P=0,006$ ).

Считают, что эстрогены могут индуцировать изменения в морфологии тиреоидных клеток, тормозить их рост и снижать жизнеспособность, способствовать апоптозу и стимулировать синтез АТ-ТПО [11]. В патогенезе аутоиммун-

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа		t	P
	ЕМ	ХМ		
Количество человек	184	142		
Возраст на момент обследования, годы	51,9±2,62	51,4±3,08	1,6	0,1
Возраст наступления менопаузы, годы	48,9±2,48	49,2±2,54	1,1	0,3

Примечание. ЕМ — естественная менопауза, ХМ — хирургическая менопауза, t — критерий Стьюдента, P — вероятность справедливости нулевой гипотезы, \* — различия статистически значимы.

Таблица 2. Состояние щитовидной железы и причина менопаузы

Показатель	Группы	ЕМ (n=184)		ХМ (n=142)		$\chi^2$	P
		кол-во	%	кол-во	%		
Эутиреоз		135	73,4	120	84,5	5,2	0,02*
Гипотиреоз:		44	23,9	19	13,4	6,2	0,01*
- АИТ		36	19,6	12	8,5	5,8	0,02*
- операция		8	4,3	7	4,9	0,0	1,0
Гипертиреоз:		5	2,7	3	2,1	0,0	1,0
- ДТЗ		2	1,1	1	0,7	0,05	0,8
- ФА		3	1,6	2	1,4	0,1	0,8
АИТ+ДТЗ		38	20,7	13	9,2	7,1	0,007*
0,4<ТТГ<1,0мМЕ/л:		19	10,3	20	14,1	0,7	0,4
+ многоузловой зоб		6	3,3	3	2,1	0,1	0,8
АТ-ТПО > 150 МЕ/мл		24	13,0	19	13,4	0,0	1,0
Объем ЩЖ > 18 мл		20	10,9	22	15,5	1,1	0,3
Диффузный зоб:		10	5,4	13	9,2	1,2	0,3
ДЭЗ		3	1,6	11	7,7	5,9	0,02*
Узловой зоб:		34	18,5	32	22,5	0,6	0,4
Рак ЩЖ		2	1,1	1	0,7	0,1	0,8
УКПЗ		32	17,4	30	21,1	0,5	0,5
Узлы < 1 см		40	21,7	10	7,0	12,2	0,0001*

Примечание: ЕМ — естественная менопауза, ХМ — хирургическая менопауза,  $\chi^2$  — критерий хи-квадрат, P — вероятность справедливости нулевой гипотезы, \* — различия статистически значимы.

ных заболеваний ЩЖ одним из ведущих факторов является индукция неправильного иммунологического ответа, который зависит от активности Т-клеток [6]. Прогестерон является одним из основных гормонов, ингибирующих клеточный иммунитет и выработку антител. Возможно, более длительный дисбаланс между эстрогенами и прогестероном при ЕМ по сравнению с абсолютным дефицитом яичниковых гормонов после ХМ может инициировать развитие аутоиммунных тиреопатий. Активизация всех адаптационных механизмов в организме после ХМ конечно затрагивает и ЩЖ, и, наверное, может усугублять существующий дефицит йода и способствовать развитию патологии ЩЖ, связанной с его дефицитом.

## Выводы

Самой распространенной патологией ЩЖ у женщин после менопаузы любой этиологии являются гипотиреоз (ЕМ — 23,9%, ХМ — 13,4%) и узловые формы зоба (ЕМ — 18,5%, ХМ — 22,5%). Выявлено, что после ЕМ чаще встречаются аутоиммунные тиреопатии, в основном за счет гипотиреоза вследствие АИТ, а после ХМ имеется тенденция в сторону формирования тиреопатий, обусловленных дефицитом йода, таких как диффузный эндемический зоб и функциональная автономия ЩЖ.

## Литература

1. Мельниченко Г. А., Беркетова Т. Ю., Межевитинова Е. А. и др. Клинические особенности течения менопаузы у женщин с диффузным токсическим зобом и первичным гипотиреозом. Климактерий 2001; 3: 55.
2. Мельниченко Г. А., Мурашко Л. Е., Клименченко Н. И., Малясова С. В. Заболевания щитовидной железы и беременность. Русский мед журнал 1999; 3: 145-151.
3. Luoto R., Grenman S., Salonen S., Pukkala E. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. Am J Obstet Gynecol 2003; 188 (1): 45-48.
4. Pearce E. N. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. Menopause Int 2007; 13 (1): 8-13.
5. Репродуктивная эндокринология. Под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. Пер. с англ. В 2 томах. Том 1. М.: Медицина, 1998; 704 с.
6. Болезни щитовидной железы. Под ред. Л. И. Бравермана. Пер. с англ. М.: Медицина, 2000; 432 с.
7. Abech D. D., Moratelli H. B., Leite S. C. B. F. S., Oliveira M. C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. Gynecol Endocrinol 2005; 21 (4): 223-226.
8. Marqusee E., Braverman L.E., Lawrence J.E. et al. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85 (11): 4407-4410.
9. Susic-Jurjevic B., Filipovic B., Milosevic V. Effects of ovariectomy and chronic estradiol administration on pituitary-thyroid axis in adult rats. Life Sci 2006; 79 (9): 890-897.
10. Клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 304 с.
11. Wang S.H., Myc A., Koenig R.J. et al. 2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite, induces thyroid cell apoptosis. Mol Cell Endocrinol 2000; 165 (1-2): 163-172.