

Влияние патологии щитовидной железы на развитие дизрегуляторных нарушений менструальной функции

Е.А. Сандакова, И.В. Терещенко

ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия МЗ РФ"

Вопрос о взаимоотношении тиреоидной и репродуктивной систем давно привлекает внимание исследователей, однако до настоящего времени нет единого мнения о характере этого взаимодействия. С патологией щитовидной железы (ЩЖ) многие авторы связывают нарушения полового созревания, расстройства менструальной функции, бесплодие, невынашивание, осложнения беременности [1,4,8]. Тем не менее, не всегда даже при выраженной тиреоидной патологии возникают нарушения со стороны репродуктивной системы. Наиболее характерным, частым, можно сказать интегративным признаком дисфункции репродуктивной системы являются менструальные расстройства. Роль тиреоидной патологии в генезе этих нарушений часто остается за рамками внимания гинекологов.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты и характера патологии ЩЖ у женщин с дизрегуляторными нарушениями менструальной функции и определение значимости тиреоидных расстройств в генезе этих нарушений.

Материалы и методы

Сплошным методом у 222 женщин в возрасте от 18 до 40 лет с различными клиническими формами нарушений менструальной функции: опсоменореей - 157 чел. (70,7%), вторичной аменореей - 49 чел. (22,0%), менометроррагией - 16 чел. (7,2%) - проведено исследование состояния тиреоидной системы. Во всех случаях расстройства менструальной функции были обусловлены нарушениями центральной регуляции (дизрегуляторные нарушения менструальной функции - ДНМФ). В группу сравнения включены 35 женщин, также отобранных сплошным методом, в возрасте от 18 до 38 лет с нормальной менструальной функцией без актуальных гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Наряду с углубленным общеклиническим обследованием проводилось УЗИ органов малого таза и ЩЖ с помощью эхогра-

фа фирмы "Contron" "Сигма - 44". Содержание в крови гонадотропных гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактин (ПРЛ), а также тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тиреосвязывающего глобулина (ТСГ), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО) определялось радиоиммунологическим методом. Кровь на гормоны брали у всех женщин в первую фазу менструального цикла.

Результаты и их обсуждение

Основной жалобой больных явилось нарушение менструальной функции. Кроме того, 64 пациентки отмечали сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, отеки на лице, зябкость, сонливость, заторможенность, снижение памяти, запоры, слабость. Всё перечисленное позволило заподозрить, а в дальнейшем подтвердить у них гипотиреоз. При осмотре также были выявлены характерные для гипотиреоза синдромы: гипотиреоидной дерматии, отечный (пастозность лица, периорбитальные отеки, отечный язык с отпечатками зубов по краям); нарушений центральной и периферической нервной системы (снижение сухожильных рефлексов, парестезии), сердечно-сосудистых нарушений (брадикардия, низкий вольтаж ЭКГ); желудочно-кишечных расстройств (дискинезия желчевыводящих путей); анемический и другие. У 150 (67,6%) обследованных больных пальпаторно установлено увеличение щитовидной железы I и II степени, в группе сравнения - у 18 чел. (51,4%) случаев, $p > 0,05$. Однако в этой группе не было зоба II степени и не встретились симптомы гипотиреоза.

Основываясь на двух основных параметрах - размерах и функции ЩЖ, мы разделили больных на 3 группы: I группа - пациентки с нормальными размерами и функцией ЩЖ - 42 человека; II группа - женщины с пальпаторным увеличением щитовидной железы и без выраженных клинических признаков нарушения ее функции (эутиреоидный зоб - это скрытая недостаточность ЩЖ [1,4,8]) - 116 человек;

III группа - больные с клиническими и/или лабораторными признаками гипотиреоза, независимо от размеров ЩЖ - 64 чел. Увеличение ЩЖ I степени было у 85,5% II группы, у 31% III группы; II степени соответственно - у 14,5% и 48%.

Как известно, в настоящее время важная роль отводится сонографическому методу диагностики патологии ЩЖ, в том числе в случаях отсутствия увеличения её размеров. У 35% объём ЩЖ был менее 9 мл, у 13,7% от 9 до 13 мл, у 37% пациенток объём ЩЖ превышал 13 мл, свыше 18 мл он был у 14,3% больных. Нормальная экзогенность ЩЖ выявлена у 86,4% больных. Наличие гиперэхогенной ткани ЩЖ встретилось в 6,8% случаев. Понижение экзогенности ЩЖ зарегистрировано также у 6,8% пациенток. Данные об эхоструктуре ЩЖ представлены в *таблице 1*.

Однородная структура ЩЖ определена у 78,6% пациенток; диффузно-неоднородная - у 13,4%, а у 5% обследованных обнаружены кисты более 5 мм в диаметре, т.е. у каждой пятой больной с ДНМФ найдено нарушение эхоструктуры ЩЖ. В группе сравнения (25 чел.) однородная структура встретилась в 92% случаев, неоднородная - в 8%. Из таблицы следует, что изменение эхоструктуры ЩЖ имеет связь с тенденцией к снижению ее функции. Что касается нозологических форм патологии ЩЖ, то во второй группе у всех больных диагностирован йоддефицидный зоб, в 96,7% - диффузный, в 3,3% - смешанный; в третьей группе у всех больных установлен гипотиреоз, при этом он имел латентное или манифестное течение, но тяжелых форм гипотиреоза (микседемы) выявлено не было. У подавляющего большинства женщин он расценивался как первичный, причинами его в 10 (15,6%) случаях был аутоиммунный тиреоидит, в 39 (60,9%) - диффузный или смешанный зоб, у 15 человек (23,4%) он имел различные патогенетические механизмы: синдром изолированного снижения Т3, вторичный гипотиреоз и другие. Результаты исследования ТТГ, Т4, Т3 и ТСГ у больных с ДНМФ по группам представлены в *таблице 2*.

Из таблицы видно, что уровень ТТГ в крови у больных III группы достоверно выше, чем в I и во II группах ($p < 0,05$). Уровень Т3 имел незначительное ($p > 0,05$) повышение во второй группе, что можно объяснить переходом ЩЖ на более экономное расходование йода в процессе гормоногенеза при его дефиците, в третьей группе он был статистически значимо ниже по сравнению с первой и второй группами. Содержание Т4 в крови больных второй группы аналогично таковому первой группы, так как увеличенная паренхима ЩЖ временно

компенсирует потребность организма в гормонах. У пациенток с гипотиреозом концентрация тироксина была достоверно снижена по сравнению с двумя предыдущими группами. Обращает на себя внимание тот факт, что уровни тиреоидных гормонов и ТТГ даже в III группе хотя и приближаются к крайним границам нормы, тем не менее, находятся в ее пределах. Явное снижение Т3 и Т4 только в 17% случаев сочеталось с повышением ТТГ. В 43% наблюдений в III группе имелось повышение уровня ТТГ при нормальных показателях периферических гормонов ЩЖ, что характерно для скрытого гипотиреоза [5]. У женщин I, II и III групп уровень Т4 был достоверно ниже, чем в группе сравнения, что очевидно, можно связать с гипозестрогенией, весьма характерной для больных с ДНМФ. Средний уровень ТСГ был ниже нормы у больных всех групп, что тоже обусловлено гипозестрогенией (как известно, эстрогены способствуют повышению в печени продукцию белков, в том числе транспортных). Достоверных различий в уровне ТСГ между группами нет, однако обнаруживается тенденция к его снижению по мере изменения функции ЩЖ. В 33 (14,8%) случаев у обследованных больных был обнаружен в крови повышенный титр антител к тиреоидным антигенам, что можно расценить как проявление аутоиммунного тиреоидита. У 20 человек из всех обследованных женщин с ДНМФ (9%) было обнаружено изолированное снижение Т3, так называемый Т3 - low syndrome, описанный в 1982 Mungo, который отметил, что развитие синдрома сниженного Т3 характерно для больных ожирением [7]. Из них 14 женщин имели клинические признаки гипотиреоза и были отнесены к III группе. Уровень ТТГ у этих больных не превышал норму при явных клинических признаках гипотиреоза. В наших наблюдениях этот синдром не ассоциировался с избыточной массой тела. У больных III группы в 11% случаев было зарегистрировано повышение Т4 при нормальном уровне Т3, что свидетельствует о внетиреоидном нарушении конверсии Т4 в Т3 [6]. Учитывая ведущую роль печени в конверсии Т4 в Т3, у обследованных пациенток проверена её функция: патология печени не была выявлена. Кроме того, среди больных III группы в 6 случаях наблюдался вторичный гипотиреоз: одновременное снижение уровня ТТГ, Т3, Т4.

Распределение больных по клиническим формам НМФ в зависимости от состояния щитовидной железы представлено на рисунке 1. Наиболее тяжёлая форма ДНМФ - аменорея - достоверно чаще встретилась у больных с признаками гипотиреоза. Следовательно, снижение

Таблица 1. Эхоструктура щитовидной железы у женщин с ДНМФ

Группы больных (n=161)	Однородная структура		Неоднородная структура		Кисты	
	n	%	n	%	n	%
Контроль (n=35)	32	92%	3	8	0	0
I гр. (n=22)	20	90,9	2	9,1	0	0
II гр. (n=91)	68	74,7	20	22,0	3	3,3
III гр. (n=48)	30	62,5	13	27,1	5	10,4

Таблица 2. Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов у больных с ДНМФ (M±m)

Гормоны	I группа (n=23)	II группа (n=80)	III группа (n=64)	Группа сравнения (n=35)
ТТГ (мМЕ/л)	1,78±0,15	2,22±0,16 *	3,24±0,64 *#	2,04±0,23
T3 (нмоль/л)	1,59±0,06	1,69±0,05	1,25±0,07 о#	1,71±0,60
T4 (нмоль/л)	100,7±5,48#	103,3±3,12 #	82,8±2,88 о#	92,31±2,46
ТСГ (мкг/мл)	18,2±1,42	17,75±0,54	16,93±0,63	18,11±1,09

Примечание. # - достоверность в различии показателей по сравнению с контролем;
 * - достоверность в различии показателей по сравнению с I группой;
 о - достоверность в различии показателей между II и III группами.

Таблица 3. Содержание гонадотропных гормонов и пролактина в крови больных с ДНМФ в зависимости от тиреоидного статуса (M±m)

Гормоны	I группа (n=17)	II группа (n=66)	III группа (n=48)
ФСГ (мЕ/л)	7,67±0,54	6,98±0,71	6,86±0,83
ЛГ (мЕ/л)	12,01±3,39	7,84±2,46	14,49±3,37
ПРЛ (мМЕ/л)	560,3±130,5	535,69±75,0	938,4±266,0

Таблица 4. Коррелятивные связи между гонадотропными, тиреотропным и тиреоидными гормонами у больных с ДНМФ

Гормоны	ФСГ (p)	ЛГ (p)	ПРЛ (p)
ТТГ	-0,058	+0,065	+0,68*
T3	-0,068	+0,11	+0,09
T4	-0,24	-0,24	+0,038

Примечание. p > 0,6 означает наличие высокой корреляции

функции ЩЖ является фактором, усугубляющим менструальные расстройства. Явную связь с тиреоидным неблагополучием имело развитие метаболического синдрома. При гипотиреозе он встречался почти в 1,5 раза чаще, чем у пациенток первой группы.

Результаты исследования уровня гонадотропных гормонов в крови представлены в таблице 3.

Как видно, секреция ФСГ, ЛГ, ПРЛ в группах с различным тиреоидным статусом существенно не различалась, т.е. практически не зависела от степени тиреоидной дисфункции.

Результаты исследования коррелятивных связей между гонадотропными гормонами, ПРЛ, ТТГ, T3, и T4 отражено в таблице 4: установлена корреляция только между ПРЛ и ТТГ.

Анализ взаимосвязи тиреоидной дисфункции и патологии молочных желез показал увеличение частоты лактореи по мере усиления тиреоидных расстройств. Уровень ПРЛ не имел достоверных различий у женщин I и II групп и находился в пределах нормы, приближаясь к её верхней границе. У больных с гипотиреозом этот показатель был значительно выше нормы, однако его отличие от таковых в предыдущих группах не достигало степени достоверности (p > 0,05). Тем не менее, вторичная гиперпролактинемия, выявленная у больных гипотиреозом, сочетался у них со снижением эстрогенной насыщенности. При интерпретации данных УЗИ малого таза обнаружена тенденция к нарастанию частоты гипоплазии матки в группах женщин с тиреоидной патологией. Нами было зарегистрировано достоверное уменьшение толщины эндометрия (М-эхо), измеренного в фолликулиновую фазу цикла, в группе больных с гипотиреозом, что также свидетельствует о наличии взаимосвязи снижения активности тиреоидной системы с гипозстрогенией.

Заключение

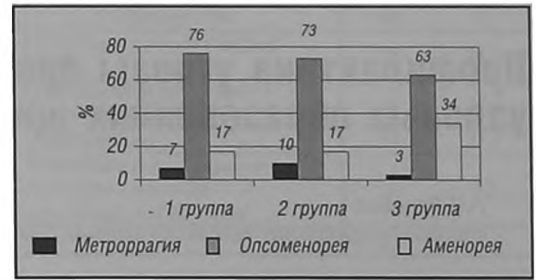
Таким образом, патология тиреоидной системы диагностирована у 81,1% больных с ДНМФ, при этом у 28,8% женщин в той или иной степени имело место снижение функции ЩЖ. Чаще встретился первичный гипотиреоз, что подтверждено достоверным увеличением ТТГ в III группе по сравнению с двумя первыми. Основной нозологической формой тиреоидной патологии была зобная трансформация ЩЖ: она составила 85,6% от всех выявленных заболеваний ЩЖ; 14,4% случаев пришлось на долю аутоиммунного тиреоидита. Следует отметить, что частота выявления зоба существенно не различалась у больных и здоровых женщин, однако для больных с ДНМФ характерно наличие выраженных форм увеличения ЩЖ, из-

менение её экоструктуры и снижение её функции. Обычно для диагностики гипотиреоза назначают определение только ТТГ и Т4. У женщин с ДНМФ при малейшем подозрении на гипотиреоз требуется проверять и Т3. Общеизвестно, что Т3 - low syndrome следует обязательно лечить препаратами трийодтиронина в адекватных дозах [6-8], так как при этой патологии нередко страдает конверсия Т4 в Т3. Явные клинические признаки гипотиреоза у наблюдаемых женщин с ДНМФ и дефицитом Т3 позволили нам с заместительной целью проводить им лечение трийодтиронином, не определяя у них уровень свободного Т3, причём эффект от лечения и переносимость препарата были хорошими у всех больных.

Степень тиреоидной дисфункции коррелирует с тяжестью менструальных расстройств: у больных с аменореей гипотиреоз встречался чаще, чем при более "легких" НМФ. Исследуя природу такой взаимосвязи, мы установили, секреция ФСГ и ЛГ не зависит от нарушения функции ЩЖ. Следовательно, тиреоидная патология не предопределяет ДНМФ, а лишь способствует им. Значительную роль в этом играет вторичная гиперпролактинемия: из всех гонадотропных гормонов гипофиза с уровнем ТТГ коррелируют только показатели ПРЛ. Косвенно можно предполагать взаимосвязь гипотиреоза с гипозостогенией, о чём свидетельствует тенденция к формированию гипоплазии матки и достоверное уменьшение М-эхо при гипотиреозе. Вместе с тем нарушение функции ЩЖ оказывает многообразное негативное влияние на состояние здоровья больных с ДНМФ, тем самым усугубляя расстройства гомеостаза и метаболических процессов, в частности жирового обмена.

Ранее нами были выделены три группы факторов, формирующих ДНМФ: предопреде-

Рисунок 1. Распределение больных по клиническим формам НМФ.



ляющие, триггерные и адьювантные [2,3]. Предопределяющие факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на этапах формирования репродуктивной системы: ранний гестоз, угроза прерывания беременности, аномалии родовой деятельности у матери, масса тела при рождении более 4 кг, асфиксия в родах, нейтроинфекции, оперативные вмешательства в детском и подростковом возрасте, детские психогении. Триггерные факторы - события, запускающие нарушения менструальной функции на фоне уже имеющейся дисрегуляторной предрасположенности: начало половой жизни, роды, аборт, гормональная и внутриматочная контрацепция, острый эмоциональный стресс, голодание, психические и физические перегрузки, смена климата, гиперинсоляция и др. Адьювантные факторы - обстоятельства, облегчающие "запуск" ДНМФ на фоне "несостоятельности" церебральных вегетативных и эндокринных структур: инфекции, дисбиоз, актуальные психогении и др. Как следует из сказанного выше, патология ЩЖ является важнейшим адьювантным фактором развития ДНМФ.

Литература

1. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Стратегия йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации // Пробл. эндокринологии.-2001.-Т.47, №6.-С.3-12.
2. Сандакова Е.А. Дисрегуляторные нарушения менструальной функции: патогенетическая связь с тиреоидным и иммунным статусом, пути коррекции: Дисс. д-ра мед. наук.- Пермь, 2000.
3. Сандакова Е.А., Терещенко И.В. Реабилитация больных с нарушениями менструальной функции центрального генеза // Перм. Мед. журнал.-1999.-№3.-С.50-53.
4. Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания. Эпидемиология, методы диагностики, профилактики и лечения: Дисс. д-ра мед. наук.- М.,1999.
5. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клиническая медицина.- 2000.-№9.-С.8-13.
6. Chopra I.J. Euthyroid sick syndrome: is it misnomer? // J. Clin. Endocrinol. and Metab.-1997.-Vol.82, №2.-P.329-334.
7. Munro G.E., Ford M.G. Drug treatment of obesity // Drug and Appetite. Edit by Silver Stone. London-New York-Paris-Sun Diego. Academic Press.-1982.-P.125-157.
8. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text / Eds L. Braverman, R. Utiger. & Ed. Philadelphia, 2000.