

ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ДВУХСТОРОННЕЙ ОВАРИОЭКТОМИИ В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ У ЖЕНЩИН В РЕГИОНЕ С ЛЕГКИМ ДЕФИЦИТОМ ЙОДА

Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова

*ФГУ “Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Росмедтехнологий”
(директор – д. м. н. В.В. Ковалев), г. Екатеринбург*

Для изучения особенностей патологии щитовидной железы после двухсторонней овариоэктомии в перименопаузальном периоде у женщин в регионе с легким дефицитом йода было проведено обследование 142 пациенток в возрасте 45–55 лет, выбранных случайным способом из числа оперированных в объеме гистерэктомии с двухсторонней овариоэктомией до наступления естественной менопаузы. Группа сравнения: 143 женщины, 45–55 лет, после естественной менопаузы, без сопутствующей гинекологической патологии из 512 женщин, выбранных случайным способом по базе данных обязательного медицинского страхования г. Екатеринбурга для проведения одномоментного популяционного исследования. Всем женщинам было проведено исследование ТТГ, св. Т4, АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ и органов малого таза.

Ключевые слова: щитовидная железа, перименопауза, двухсторонняя овариоэктомия.

The Features of Thyroid Diseases after Bilateral Ovarioectomy in Perimenopausal Women in the Mild Iodine Deficient Region

E. G. Deryabina, N. V. Bashmakova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg

The purpose: to study the features of thyroid diseases after bilateral ovarioectomy (BOE) in perimenopausal women in the mild iodine deficient region. Population study of randomly chosen 654 women at the age of 45–55 years. Among surveyed two groups were taken out: 142 BOE women before natural menopause (NM) and 143 NM women without accompanying gynecologic pathology. Thyroid-stimulating hormone, free thyroxine and autoantibodies to thyroperoxidase, thyroid and gynecologic ultrasound were investigated in both groups.

Key words: thyroid, perimenopause, bilateral ovarioectomy.

Введение

Известно, что заболевания щитовидной железы (ЩЖ) значительно чаще встречаются у женщин, а в период менопаузы их распространенность достигает своего пика [1, 2, 4, 6, 16]. Ученые объясняют этот факт несколькими причинами, в том числе влиянием женских половых гормонов [4]. Механизм их действия на ЩЖ всегда вызывал интерес у исследователей. В настоящее время полагают, что влияние эстрогенов опосредовано через высшие эндокринные центры, регулирующие работу ЩЖ [4, 7, 10, 12, 19]. Существует гипотеза о едином происхождении в процессе эволюции фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов [4]. Со снижением уровня эстрогенов в период менопаузы уменьшается чувствительность тиреотропоцитов к стимулирующему влиянию тиротропин-релизинг гормона (ТРГ), но при этом концентрации свобод-

ных фракций тиреоидных гормонов, как правило, остаются в пределах нормальных значений [1, 4, 10]. Исследователями найдены рецепторы к эстрогенам в самой ЩЖ [4]. Сообщают, что эстрогены могут индуцировать изменения в морфологии тиреоидных клеток [1, 4], оказывать пролиферативный эффект на тиреоциты [8, 9], способствовать апоптозу [20] и стимулировать синтез антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) [11, 13]. Обнаружено, что другой женский гормон – прогестерон является одним из основных гормонов, ингибирующих клеточный иммунитет и выработку антител [18].

Влияние овариоэктомии на ЩЖ было изучено, в основном, на лабораторных животных [10, 12, 13, 15, 19]. Ученые отмечают, что она может оказывать стимулирующий эффект на гипофизарно-тиреоидную ось. Так, Sosi-Jurjević В. и соавт. (2006) сообщают, что после овариоэктомии объем ТТГ-клеток

гипофиза повышается на 28% [19]. Madej A. и соавт. (2002) выявили тенденцию к увеличению размеров фолликулов и активности эстрогеновых рецепторов в ЩЖ овец после овариоэктомии [15].

Таким образом, изучению тиреоидной системы в период менопаузы посвящено большое количество научных работ, но мало исследований, касающихся изучения особенностей патологии ЩЖ в перименопаузальный период у женщин после гистерэктомии с двухсторонней овариоэктомией, нередко встречающейся в современной гинекологической практике.

Цель исследования. Изучить особенности патологии ЩЖ у женщин в возрасте 45–55 лет, проживающих в регионе с легким дефицитом йода, после двухсторонней овариоэктомии (ДОЭ) в перименопаузальном периоде.

Материал и методы

Проведено одномоментное популяционное исследование 512 женщин (возраст – 45–55 лет), выбранных случайным способом по базе данных обязательного медицинского страхования г. Екатеринбурга, и 142 пациенток, выбранных также случайно из числа оперированных в объеме гистерэктомии с ДОЭ до наступления естественной менопаузы (ЕМ) в 2000–2003 гг. на базе ФГУ “Уральский НИИ ОММ Росмедтехнологий” (г. Екатеринбург). Из числа обследованных женщин были выделены 2 группы:

- 1-я группа – 143 женщины после ЕМ из 512 обследованных женщин в рамках одномоментного популяционного исследования. Критерии включения: возраст на момент обследования 45–55 лет, ЕМ после 45 лет длительностью 1 год и более. Критерии исключения: наличие преждевременной или искусственной менопаузы и сопутствующей гинекологической патологии.

- 2 группа – 142 женщины после ДОЭ. Критерии включения: возраст на момент операции 45–55 лет, отсутствие ЕМ до ДОЭ. Показаниями к оперативному лечению: большие размеры и быстрый рост миомы матки, рецидивирующая гиперплазия эндометрия без эффекта от консервативной терапии, доброкачественные опухоли яичников.

Между сравниваемыми группами не было статистически значимой разницы по возрасту наступления менопаузы: ЕМ – $48,70 \pm 2,48$ года, ДОЭ – $49,20 \pm 2,54$ года (критерий Стьюдента $t = 1,7$; $p = 0,09$) и по возрасту на момент обследования: ЕМ – $51,90 \pm 2,68$ года, ДОЭ – $51,40 \pm 3,08$ года ($t = 1,5$; $p = 0,1$). Средняя длительность менопаузы для группы с ЕМ была $3,20 \pm 1,83$ года, для группы с ДОЭ – $2,40 \pm 1,97$ года.

Всем пациенткам было проведено исследование концентрации ТТГ, св. Т4 и АТ-ТПО в сыворот-

ке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы “Алкор-Био” (г. С.-Петербург) для ТТГ и св. Т4, фирмы Biomerica (США) для АТ-ТПО и полуавтоматического анализатора Victor² фирмы Wallac (Финляндия). Нормальные значения: ТТГ – 0,2–3,2 мМЕ/л, св. Т4 – 10–25 пмоль/л, АТ-ТПО – 0–40 МЕ/мл. Всем женщинам было проведено УЗИ ЩЖ линейным датчиком с частотой 8 МГц на аппарате Diagnostic Ultrasound System 3535 фирмы B&K Medical (Дания). Объем железы рассчитывали по формуле J. Brunn и соавт. (1981), нормальным считался объем железы до 18 мл. При обнаружении пальпируемого и/или превышающего в диаметре 1 см при УЗИ узлового образования проводилась диагностическая тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАБ) ЩЖ с последующим цитологическим исследованием аспирата. Диагноз “аутоиммунный тиреоидит (АИТ)” был верифицирован в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [6]. Всем пациенткам проводилось клиническое гинекологическое обследование, оценка тяжести климактерического синдрома по менопаузальному индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982), УЗИ органов малого таза с использованием трансабдоминального и эндовагинального конвексных датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц на аппарате Aloka SSD 1400 фирмы Aloka (Япония). Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Statgraphics 2.1 и Biostat 3.03, включая критерий Стьюдента (t), критерий хи-квадрат (χ^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, σ – стандартное отклонение. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05.

Результаты и обсуждение

У пациенток, перенесших ДОЭ, нарушение функции ЩЖ было выявлено в 15,5% (22 из 142) случаев (табл. 1). У 86,4% из них (19 из 22) было определено снижение функции ЩЖ. АИТ был причиной гипотиреоза в 63,2% (12 из 19), операция на ЩЖ – в 36,8% (7 из 19) случаев. На момент включения в исследование 10 из 142 (7,0%) пациенток с ДОЭ перенесли операцию на ЩЖ. Основной причиной операций был узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб (УКПЗ) – 70,0% (7 из 10), в 1 случае – фолликулярная аденома ЩЖ, также в 1 – папиллярный рак ЩЖ, еще в 1 – диффузный токсический зоб (ДТЗ). Послеоперационный гипотиреоз развился у 7 из 10 пациенток (70%).

Таблица 1. ТТГ и АТ-ТПО у женщин в возрасте 45–55 лет в зависимости от причины менопаузы

Показатель	Группы				χ^2	p
	ДОЭ (n = 142)		ЕМ (n = 143)			
	кол-во	%	кол-во	%		
ТТГ – 0,4–4,0 мМЕ/л	120	84,5	108	75,5	3,1	0,08
ТТГ > 4,0 мМЕ/л:	19	13,4	31	21,7	2,8	0,09
• АИТ	12	8,5	25	17,5	4,4	0,04*
• операция	7	4,9	6	4,2	0,0	0,99
ТТГ < 0,4 мМЕ/л	3	2,1	4	2,8	0,0	0,99
• ДТЗ	1	0,7	2	1,4	0,0	0,99
• узловой токсический зоб	2	1,4	2	1,4	0,2	0,6
ДТЗ + АИТ	13	9,2	27	18,9	4,8	0,03*
АТ-ТПО > 150 МЕ/мл	19	13,4	19	13,3	0,0	0,99

Примечание: * – различия статистически значимы.

Таблица 2. Морфологические изменения ЩЖ у женщин в возрасте 45–55 лет в зависимости от причины менопаузы

Показатель	Группы				χ^2	p
	ДОЭ (n = 142)		ЕМ (n = 143)			
	кол-во	%	кол-во	%		
1. Объем > 18 мл	22	15,5	15	10,5	0,4	0,6
1.1. диффузный зоб:	13	9,1	9	6,3	0,5	0,5
• ДЭЗ	11	7,7	3	2,1	3,7	0,053
• ДТЗ	1	0,7	1	0,7	0,0	0,99
• АИТ	1	0,7	5	3,5	1,5	0,2
2. Узловой зоб:	32	22,5	30	21,0	0,03	0,9
• рак ЩЖ	1	0,7	2	1,4	0,0	0,99
• УКПЗ	30	21,1	25	17,5	0,4	0,5
3. Узлы < 1 см	10	7,0	29	20,3	9,5	0,005*

Примечание: * – различия статистически значимы.

Гипертиреоз был выявлен у 2,1% (3 из 142) женщин после ДОЭ (см. табл. 1). Причиной повышения функциональной активности ЩЖ в одном случае была болезнь Грейвса (0,7%), еще в 2 – узловой токсический зоб (1,4%). Нормальный уровень ТТГ (ТТГ – 0,4–1,0 мМЕ/л) был выявлен у 14,1% (20 из 142) обследованных женщин, а в сочетании с многоузловым зобом – у 2,1% (3 из 142) пациенток. Распространенность повышенного уровня АТ-ТПО у женщин после ДОЭ составила – 23,9% (34 из 142). Статистически значимой корреляции между значениями ТТГ, АТ-ТПО, возрастом наступления, длительностью ДОЭ, тяжестью течения климактерического синдрома обнаружено не было.

Морфологические изменения ЩЖ были обнаружены у 38,7% (55 из 142) женщин после ДОЭ (табл. 2). Чаще всего это был узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб (УКПЗ) – 21,1% (30 из

142). Статистически значимых корреляций между значением ТТГ, размерами и количеством узловых образований в ЩЖ выявлено не было. Увеличение объема ЩЖ у женщин после ДОЭ было выявлено в 15,5% (22 из 142) случаев. Причиной этого в 50% (11 из 22) был диффузный эндемический зоб (ДЭЗ). У эутиреоидных пациенток с интактной ЩЖ корреляция между значением ТТГ и объемом ЩЖ отсутствовала ($r = -0,07$; $p = 0,4$), а между объемом ЩЖ и размерами узловых образований в ЩЖ была обнаружена очень слабая положительная связь ($r = 0,2$; $p = 0,02$).

Для сравнения распространенности патологии ЩЖ у женщин, в зависимости от причины менопаузы, было проведено сравнение 2 групп женщин – после ДОЭ и после ЕМ. Функциональные нарушения ЩЖ в 1,6 раза чаще встречались в группе женщин после ЕМ – 24,5% (35 из 143), чем в группе после ДОЭ – 15,5% (22 из 142) ($\chi^2 = 3,1$; с одной сте-

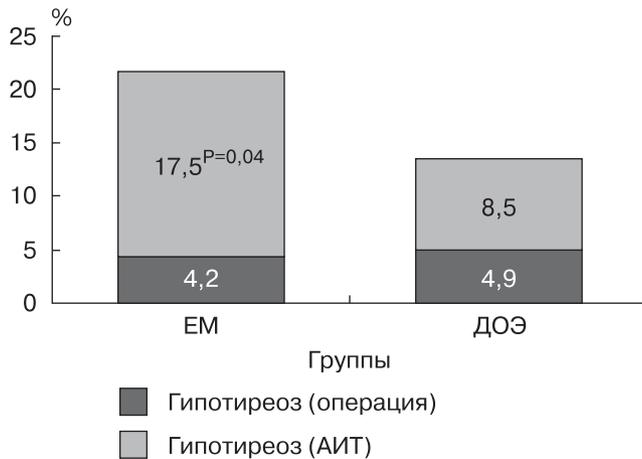


Рис. 1. Причины гипотиреоза у женщин в возрасте 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода после двухсторонней овариоэктомии и естественной менопаузы.

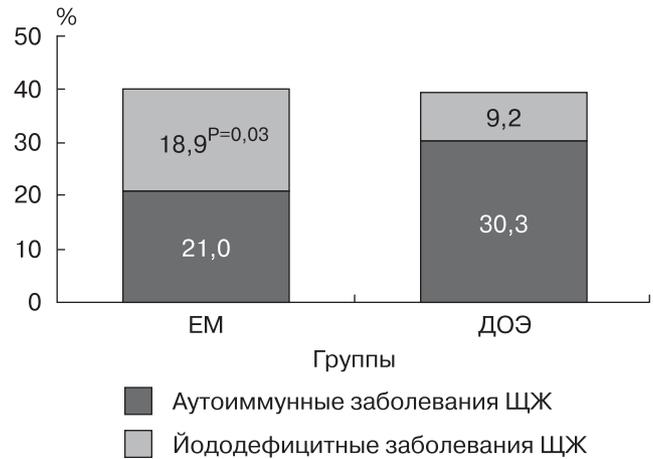


Рис. 2. Йододефицитные и аутоиммунные заболевания ЩЖ у женщин в возрасте 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода после двухсторонней овариоэктомии и естественной менопаузы.

пенью свободы ($df = 1$; $p = 0,08$) (см. табл. 1). АИТ был в 2 раза чаще причиной снижения функции ЩЖ в группе ЕМ – 17,5% (25 из 143), чем в группе после ДОЭ – 8,5% (12 из 142) ($\chi^2 = 4,4$; $df = 1$; $p = 0,04$). Послеоперационный гипотиреоз одинаково часто встречался в обеих группах: ЕМ – 4,2% (6 из 143) и ДОЭ – 4,9% (7 из 142) (рис. 1). По частоте гипертиреоза различий между группами выявлено не было. Повышение уровня АТ-ТПО было сопоставимо в обеих группах и соответствовало данным других эпидемиологических исследований [1, 5].

При сравнении морфологической структуры ЩЖ у женщин двух групп были выявлены следующие различия (см. табл. 2). Во-первых, частота случаев ДЭЗ была в 3,7 раза выше после ДОЭ – 7,7% (11 из 142), чем после ЕМ – 2,1% (3 из 143) ($\chi^2 = 3,7$; $df = 1$; $p = 0,053$). Во-вторых, узловые образования менее 1 см в диаметре выявляли в 2,9 раза чаще у женщин с ЕМ – 20,3% (29 из 143), чем у пациенток после ДОЭ – 7,0% (10 из 142) ($\chi^2 = 9,5$; $df = 1$; $p = 0,005$). Как известно, УЗИ ЩЖ позволяет определять узлы даже очень маленького размера, но клинически значимыми считают узлы ЩЖ диаметром более 1 см [1, 6]. Это обусловлено как тем, что отдельные крупные фолликулы ЩЖ в норме могут достигать диаметра 0,5 см, так и тем, что узлы размерами менее 10 мм обычно не пальпируются [1]. Подавляющее большинство непальпируемых узлов при гистологическом исследовании оказываются доброкачественными. Так, результаты длительных наблюдений (более 10 лет) позволяют предполагать, что менее 5% таких узлов может оказаться злокачественными. Тактика ведения этой патологии до сих пор не выработана [1].

Считается, что распространенность тиреоидной патологии в сочетании с различными гинекологическими заболеваниями значительно выше, чем у здоровых женщин [3, 14]. Следовательно, можно было ожидать, что пациентки с ДОЭ будут иметь больше патологии ЩЖ, чем женщины с ЕМ. Между сравниваемыми группами по общей частоте тиреопатий статистически значимых различий не было: ДОЭ – 40,8% (58 из 142), ЕМ – 43,4% (62 из 143) ($\chi^2 = 0,1$; $df = 1$; $p = 0,8$), но были выявлены различия в структуре заболеваний ЩЖ. Так, у женщин после ДОЭ заболевания ЩЖ, предположительно связанные с дефицитом йода (диффузный эндемический зоб, узловой коллоидный пролиферирующий зоб, узловой токсический зоб), регистрировались в 1,4 раза чаще, чем после ЕМ (ДОЭ – 30,3%; 43 из 142, ЕМ – 21,0%; 30 из 143; $\chi^2 = 2,8$; $df = 1$; $p = 0,09$), а аутоиммунные тиреопатии (АИТ, ДТЗ) – в 2 раза реже (ДОЭ – 9,2%; 13 из 142, ЕМ – 18,9%; 27 из 143; $\chi^2 = 4,8$; $df = 1$; $p = 0,03$) (см. рис. 2). Таким образом, отношение частоты аутоиммунных и йододефицитных заболеваний ЩЖ после ДОЭ составило 1,0:3,3, а после ЕМ – 1,0:1,1.

После удаления обоих яичников в пременопаузальный период резко обрывается естественный переход от репродуктивного периода к менопаузе. Возможно, продолжительная нестабильность уровней эстрогенов и прогестерона при естественном течении менопаузы может представлять собой более благоприятный фон для индукции аутоиммунных процессов, чем абсолютный дефицит овариальных гормонов после ДОЭ. Так, Phillips D.I. и соавт. (1990) сообщали о положительной связи между частотой АИТ и длительностью репродуктивного периода

у женщин [17]. Известно, что зоб чаще встречается в регионах с дефицитом йода [1, 6]. Повышенная потребность ЩЖ в йоде после ДОЭ, вероятно, имеет адаптационный характер и может быть связана со стимулирующим влиянием на гипофизарно-тиреоидную ось самой овариоэктоми [15, 19], а также с предшествовавшей патологией гормонозависимых органов-мишеней репродуктивной системы. Следовательно, женщинам в возрасте 45–55 лет, перенесшим оперативное вмешательство на матке и яичниках, необходима профилактика дефицита йода в виде регулярного использования йодированной соли, а в ряде случаев и препаратов йодида калия в физиологических дозах.

Выводы

1. Общая распространенность патологии ЩЖ у женщин в возрасте 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода не зависела от причины менопаузы и составила после ДОЭ – 40,8%, после ЕМ – 43,4%.

2. Отношение частоты аутоиммунных и йододефицитных заболеваний ЩЖ после ДОЭ составило 1,0 : 3,3, после ЕМ – 1,0 : 1,1.

Список литературы

1. Болезни щитовидной железы: Пер. с англ. / Под ред. Л.И. Браверманна. М., 2000. С. 140–172.
2. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Межевитинова Е.А. и др. Клинические особенности течения менопаузы у женщин с диффузным токсическим зобом и первичным гипотиреозом // Климатерий. 2001. № 3. С. 55.
3. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол. 2006. №3. С. 51–59.
4. Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. В 2 т. / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М., 1998. Т. 1. С. 587–606.
5. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование // Пробл. эндокринологии. 2004. № 5. С. 3–7.
6. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2008. С. 488–577.
7. Abech D.D., Moratelli H.B., Leite S.C., Oliveira M.C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thy-

- roid-stimulating hormone concentrations in menopausal women // Gynecol. Endocrinol. 2005. V. 21. N 4. P. 223–226.
8. de Araujo L.F., Soares J.M. Jr., Simões R.S. et al. Effect of conjugated equine estrogens and tamoxifen administration on thyroid gland histomorphology of the rat // Clinics. 2006. V. 61. N 4. P. 321–326.
9. Banu S.K., Arosh J.A., Govindarajulu P., Aruldas M.M. Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age // Endocr. Res. 2001. V. 27. N 4. P. 447–463.
10. Bottner M., Christoffel J., Rimoldi G., Wuttke W. Effects of long-term treatment with resveratrol and subcutaneous and oral estradiol administration on the pituitary-thyroid-axis // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2006. V. 114. N 2. P. 82–90.
11. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity // Eur. J. Endocrinol. 2006. V. 154. P. 39–45.
12. Kum S., Eren U., Sandikci M., Musal B. A histochemical investigation of different distribution of TSH cells in adenohypophysis of female and male rats // Anat. Histol. Embryol. 2006. V. 35. N 6. P. 408–411.
13. Lima L.P., Barros I.A., Lisboa P.C. et al. Estrogen effects on thyroid iodide uptake and thyroperoxidase activity in normal and ovariectomized rats // Steroids. 2006. V. 71. N 8. P. 653–659.
14. Luoto R., Grenman S., Salonen S., Pukkala E. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. V. 188. N 1. P. 45–48.
15. Madej A., Persson E., Lundh T., Ridderstråle Y. Thyroid gland function in ovariectomized ewes exposed to phytoestrogens // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. V. 777. N 1–2. P. 281–287.
16. Pearce E.N. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women // Menopause Int. 2007. V. 13. N 1. P. 8–13.
17. Phillips D.I., Lazarus J.H., Butland B.K. The influence of pregnancy and reproductive span on the occurrence of autoimmune thyroiditis // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1990. V. 32. N 3. P. 301–306.
18. Szekeres-Bartho J., Barakonyi A., Par G. et al. Progesterone as an immunomodulatory molecule // Int. Immunopharmacol. 2001. V. 1. N 6. P. 1037–1048.
19. Sosic-Jurjevic B., Filipovic B., Milosevic V. Effects of ovariectomy and chronic estradiol administration on pituitary-thyroid axis in adult rats // Life Sci. 2006. V. 79. N 9. P. 890–897.
20. Wang S.H., Myc A., Koenig R.J. et al. 2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite, induces thyroid cell apoptosis // Mol. Cell Endocrinol. 2000. V. 165. N 1–2. P. 163–172.