

УДК 619:615.357:636.933.2

DOI: 10.17816/pmj38164-71

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

*Л.М. Рзакулиева, А.Э. Гаджизаде**

*Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева,
г. Баку, Азербайджан*

FEATURES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN INFERTILE WOMEN WITH HYPERTHYROIDISM

*L.M. Rzakuplieva, A.E. Hajizade**

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan

Цель. Изучение особенностей репродуктивной функции у женщин фертильного возраста с бесплодием и гиперфункцией щитовидной железы.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 148 женщин фертильного возраста. Для сравнения показателей, полученных специальными методами, в контрольную группу были включены данные лабораторно-инструментального обследования 30 небеременных женщин репродуктивного возраста. Репродуктивная функция была оценена у 118 женщин с гипертиреозом: у 58 ретроспективно (группа I) и у 60 – проспективно (группа II); контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Гормональные исследования выполнены радиоиммунными и иммуноферментными методами на автоматическом анализаторе Cobas Core (Hoffmann La Roche, Швейцария), а также DPStест-системами на анализаторе Immulite (США). УЗИ щитовидной железы выполнено линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитан по формуле Бруно.

Результаты. Для женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, характерно снижение овариального резерва, что проявляется достоверным повышением уровня ФСГ ($14,1 \pm 3,1$ МЕ/л, $p < 0,05$) и снижением уровня ингибина В ($35,9 \pm 12,7$ пг/мл, $p < 0,05$). У 47,7 % женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, встречается уменьшение объема яичников и достоверное снижение среднего числа антральных фолликулов нормальных размеров ($4,34 \pm 1,56$, $p < 0,05$).

© Рзакулиева Л.М., Гаджизаде А.Э., 2021

тел. +7 945 576 217 80

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Рзакулиева Л.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства-гинекологии; Гаджизаде А.Э. (*контактное лицо) – акушер-гинеколог, диссертант кафедры акушерства-гинекологии].

© Rzakuplieva L. M., Hajizade A.E., 2021

tel. +7 945 576 217 80

e-mail: Statya2021@mail.ru

[Rzakuplieva L. M. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Hajizade A.E. (*contact person) – obstetrician-gynecologist, candidate for a degree of Department of Obstetrics and Gynecology].

Выводы. На основании полученных результатов можно полагать, что при диффузном токсическом зобе имеют место не только функциональные нарушения (метаболизм гормонов репродуктивной системы), но и глубокие органические изменения в структуре яичников, что приводит к быстрому подавлению их функций. В случаях развития заболеваний щитовидной железы клиническое проявление этих изменений – преждевременная и ранняя менопауза.

Ключевые слова. Гипертиреоз, болезнь Грейвса, бесплодие, нарушения менструального цикла, олигоменорея, гипоменорея, снижение овариального резерва, уменьшение объема яичников.

Objective. The aim was to study the characteristics of reproductive function in women of fertile age with infertility and hyperfunction of the thyroid gland.

Materials and methods. The object of the study was 148 women of fertile age. To compare the indicators obtained by special methods, the control group included the indicators of laboratory and instrumental examination of 30 non-pregnant women of reproductive age. Reproductive function was evaluated in 118 women with hyperthyroidism: 58 retrospectively (group I) and 60 prospectively (group II); the control group consisted of 30 healthy women of reproductive age. Hormonal studies were performed by radioimmune and enzyme immunoassay methods using the automatic analyzer "Cobb" ("Hoffmann La Roche", Switzerland), as well as DPS test systems – the analyzer "Immulite" (USA). Ultrasound of the thyroid gland was performed by a linear sensor with a frequency of 7.5 MHz. The volume of the thyroid gland was calculated according to the Bruno formula.

Results. For women of fertile age with hyperthyroidism, a decrease in ovarian reserve is characteristic that is manifested by a significant increase in FSH level (14.1 ± 3.1 IU / L, $p < 0.05$), and a decrease in inhibin B level (35.9 ± 12.7 pg / ml, $p < 0.05$). In 47.7 % of women of fertile age with hyperthyroidism, there is a decrease in ovarian volume and a significant reduction in the average number of antral follicles of normal size (4.34 ± 1.56 , $p < 0.05$).

Conclusions. Based on the results obtained, it can be assumed that in diffuse toxic goiter there are not only functional disorders (metabolism of hormones of the reproductive system), but also deep organic changes in the structure of the ovaries that leads to a rapid suppression of their functions. In cases of thyroid diseases, the clinical manifestation of these changes is premature and early menopause.

Keywords. Hyperthyroidism, Graves' disease, infertility, menstrual irregularities, oligomenorrhea, hypomenorrhea, decreased ovarian reserve, decreased ovarian volume.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы – одни из распространенных эндокринных заболеваний. У женщин, по сравнению с мужчинами, они встречаются в 10–17 раз чаще [1, 2]. В последние годы вопросы взаимосвязи функций щитовидной железы и репродуктивной системы вызывают большой интерес. Однако большинство исследований в этой области посвящены изучению проблемы гипотиреоза как причины нарушения фертильности, а состояние репродуктивной системы у женщин с гипертиреозом изучено недостаточно [3].

В структуре эндокринных патологий у женщин репродуктивного возраста заболевания щитовидной железы занимают первое место [4]. У женщин с функциональными нарушениями щитовидной железы наблюдается рост числа выкидышей и мертворождений [5]. Однако на практике в репродуктивной медицине либо неверно оценивается роль функции щитовидной железы в менструальном цикле и в диагностике и лечении нарушений репродуктивной функции, либо встречается необоснованное назначение тиреоидных гормонов женщинам с ненарушенной функцией щитовидной железы, что связано с отсутствием системного подхода

к восстановлению репродуктивной функции с учетом патологии щитовидной железы [6, 7]. У женщин, страдающих бесплодием, проблемы, касающиеся реальной структуры и частоты встречаемости патологий щитовидной железы, а также роли различных вариантов патологии щитовидной железы среди причин нарушения репродуктивной функции, продолжают обсуждаться [8].

По данным ряда исследований, у женщин с различными нарушениями функций щитовидной железы в 86 % случаев встречается патология репродуктивной системы. Учитывая схожесть регулируемости репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, возможна идентичность этиологических факторов, которые приводят к нарушению [9, 10].

Сообщения исследователей о частоте и характере нарушений репродуктивной системы у женщин на фоне заболеваний щитовидной железы противоречивы. По данным разных авторов, при диффузном токсическом зобе частота нарушений менструального цикла варьируется от 15 до 75 % [11, 12]. При гипертиреозе характер этих нарушений может сильно различаться – от гиперполименореи и метrorрагии до вторичной аменореи. Схожие изменения менструального цикла и репродуктивной функции можно диагностировать и при гипofункции щитовидной железы.

Таким образом, у женщин, страдающих бесплодием, изучение структуры и частоты нарушений функции щитовидной железы как с научной, так и практической точки зрения не теряет своей актуальности.

Цель исследования – изучение особенностей репродуктивной функции у женщин фертильного возраста с бесплодием и гиперфункцией щитовидной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования явились 148 женщин фертильного возраста.

С целью сравнения показателей, полученных специальными методами, в контрольную группу были включены данные лабораторно-инструментального обследования 30 небеременных женщин репродуктивного возраста.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ менструального цикла и характер нарушения его ритма у женщин с диагностированной гиперфункцией щитовидной железы и дисфункцией репродуктивной системы, поступивших в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы им. академика М. Миргасымова, а также результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования, которые позволяют характеризовать репродуктивную функцию. Эти пациенты были включены в I основную группу.

На втором этапе проведен проспективный анализ 58 пациенток с диффузным токсическим зобом и сопутствующей гинекологической патологией, обратившихся в отделение акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы им. академика М. Миргасымова. Эти женщины составили II основную группу (табл. 1).

Гормональные исследования выполнены радиоиммунным и иммуноферментным методами на автоматическом анализаторе Cobas Core (Hoffmann La Roche, Швейцария), а также DPStest-системами на анализаторе Immulite (США).

Проведены исследования гормонов в одном из менструальных циклов: ранняя фолликулярная фаза (3–5-й день менструального

Таблица 1

Объем и структура проведенного исследования

Группа	Тип и объем исследования	Методы исследования	Количество, абс.
Контрольная	Здоровые женщины репродуктивного возраста, прошедшие обследование в отделении акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы	Ретроспективный и проспективный анализ	30
I	Женщины, наблюдавшиеся в отделении эндокринологии Республиканской клинической больницы	Ретроспективный анализ	58
II	Женщины, наблюдавшиеся в отделении акушерства и гинекологии Республиканской клинической больницы	Проспективный анализ	60
Всего			148

цикла) – определены уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е2), пролактина (Прл). Функциональное состояние щитовидной железы оценено на основании уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4), свободного трийодтиронина (fT3), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). В середине лютеиновой фазы определен уровень прогестерона (Пр).

УЗИ щитовидной железы выполнено линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Объем щитовидной железы рассчитан по формуле Бруно. Объем щитовидной железы равен сумме объемов ее долей, которая определяется по следующей формуле: $L \times B \times D \times 0,479$; где L – длина доли (краниокаудальный размер) B – ширина доли (размер справа налево), D – толщина доли (переднезадний размер), 0,479 – коэффициент эллипсоидности. Объем щитовидной железы более 18 мл считали увеличенным.

Все цифровые показатели, полученные в процессе исследования, статистически обработаны с учетом современных рекомендаций с помощью программы Statistica 5.0 (StatSoft, США). С целью сравнения количе-

ственных показателей использован *t*-критерий Стьюдента, а для определения различия между непараметрическими показателями применен *U*-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин контрольной группы составил $29,8 \pm 7,8$ г., I основной группы – $31,6 \pm 3,7$ г., II основной группы – $30,8 \pm 6,5$ г. Средний клинический возраст проявления диффузного токсического зоба в I основной группе составил $28,5 \pm 6,7$ г., во II основной группе – $29,7 \pm 5,4$ г. Длительность заболеваемости диффузным токсическим зобом в I и II группах составила $31,8 \pm 3,2$ и $30,4 \pm 3,4$ месяцев соответственно. В I группе диффузное увеличение щитовидной железы встречалось у 91,7 %, во II – у 88,6 %. Смешанный токсический зоб в I группе обнаружен у 8,3 %, во II – у 11,4 %. У женщин группы контроля увеличения щитовидной железы не наблюдалось. Средний объем щитовидной железы в I и II группах составил $29,8 \pm 1,2$ и $29,4 \pm 1,5$ мл соответственно. В 16 (27,5 %) случаев в I группе и в 17 (28,3 %) – во II зоб не выявлен.

Анализ нарушений менструального цикла в каждой группе показал, что до развития диффузного токсического зоба у большинства женщин менархе, регулярность месячных, цикл менструаций, длительность месячных кровотечений были в пределах нормы. Клиническое проявление диффузного токсического зоба сопровождалось нарушением менструального цикла у 28 (48,3 %) женщин в I группе и у 39 (65,0 %) – во II. В структуре нарушений менструального цикла преобладали олигоменорея и гипоменорея. Так, олигоменорея встречалась у 7 (25,0 %) и 8 (20,5 %) пациенток, а гипоменорея у 6 (21,4 %) и 13 (33,3 %) женщин в I и II группах соответственно. Преждевременная и ранняя менопауза отмечались в 5 (17,9 %) и 8 (20,5 %) случаев соответственно. Полименорея отмечалась у 5 (17,9 %) и 6 (15,4 %), гиперменорея – у 3 (10,7 %) и 5 (12,8 %), аменорея – у 1 (3,6 %) и 1 (2,6 %) пациенток в I и II группе соответственно.

В литературе данные о частоте и характере нарушений менструального цикла носят достаточно противоречивый характер. По данным литературы последних лет, на фоне диффузного токсического зоба отмечается более высокая частота распространения нарушений менструального цикла. Наши данные свидетельствуют о частой встречаемости нарушений менструального цикла на фоне диффузного токсического зоба, особенно часто встречается олиго- и гипоменорея. Вероятно, отмеченные нарушения связаны с изменениями в метаболизме эстрогенов, андрогенов и гонадотропинов, что тесно связано с изменениями уровней гормонов щитовидной железы.

Гормональные параметры, которые выражают функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, представлены в табл. 2. Как видим, концен-

трация ФСГ в плазме крови значительно возрастает, достигая $13,6 \pm 3,1$ МЕ/мл, а количество ингибина В снижается до $36,3 \pm 5,4$ пг/мл ($p < 0,05$), что позволяет предположить наличие тенденции к снижению овариального резерва у обследованных женщин. В сравнении с группой контроля у женщин с диффузным токсическим зобом выявлена высокая концентрация ЛГ, Е2 и тестостерона. Полученные результаты объясняют частоту нарушений менструального цикла на фоне тиреотоксикоза.

Таблица 2

Уровни некоторых гормонов в плазме крови

Показатель	II группа (проспективная), $n = 60$	Контрольная группа, $n = 30$
ЛГ, МЕ/мл	$12,3 \pm 1,9^*$	$7,5 \pm 0,6$
ФСГ, МЕ/мл	$14,1 \pm 3,1^{**}$	$7,6 \pm 0,3$
Е2, пкмоль/л	$379 \pm 32,6^{**}$	$192 \pm 36,2$
Тестостерон, нмоль/мл	$2,22 \pm 0,3^*$	$1,8 \pm 0,2$
Прл, мМЕ/л	$388,7 \pm 18,6$	$353,2 \pm 14,5$
Кортизол, нмоль/л	$388,7 \pm 18,6$	$353,2 \pm 14,5$
Ингибин В, пг/мл	$35,9 \pm 12,7^{**}$	$67,6 \pm 11,7$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы, ** – $p < 0,001$ в сравнении с показателями контрольной группы.

У пациентов с диффузным токсическим зобом уровень ингибина В в плазме крови представлен в табл. 3. Выявлено, что у 44 (73,3 %) пациенток основной группы уровень этого показателя был снижен. В контрольной группе аналогичный уровень ингибина В отмечался почти в два раза реже – у 33,3 % женщин. При этом высокий уровень анализируемого гормона обнаружен лишь в контрольной группе (в 30,0 % случаев).

Таблица 3

Уровень ингибина В у пациенток с диффузным токсическим зобом

Уровень ингибина В	II группа (проспективная), n = 60		Контрольная группа, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
0–40	44*	73,3*	10	33,3
40–100	11		11	
> 100	–	–	9	30,0

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями группы контроля.

Результаты эхографии яичников, представленные в табл. 4, показали, что в исследуемой группе среднее число антральных фолликулов с диаметром 2–10 мм по сравнению с данными контрольной группы было статистически ниже – $4,34 \pm 1,56$ и $6,6 \pm 1,44$ соответственно. В группе пациенток с диффузным токсическим зобом средний объем яичников хотя и был несколько снижен ($6,18 \pm 2,24$ см³), но различие с показателем контрольной группы ($6,3 \pm 1,2$ см³) не было статистически достоверным ($p > 0,05$).

Таблица 4

Ультразвуковая характеристика яичников у пациенток с диффузным токсическим зобом

Показатель	Основная группа, n = 118	Контрольная группа, n = 30
Объем яичников, см ³	$6,18 \pm 2,24$	$6,3 \pm 1,2$
Число антральных фолликулов с диаметром 2–10 мм	$4,34 \pm 1,56^*$	$6,8 \pm 2,7$

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы.

При анализе объема яичников почти у половины обследованных пациенток –

47,7 % – встречалось уменьшение его размеров, в контрольной группе такое уменьшение объема яичников отмечалось лишь в 11,7 % случаев. У пациенток с диффузным токсическим зобом нормальные показатели объема яичников в сравнении с данными контрольной группы (77,3 %) выявлялись почти в два раза реже (39,8 %) (табл. 5).

Таблица 5

Объем яичников у пациенток с диффузным токсическим зобом

Объем яичников, см ³	Основная группа (n = 118), %	Контрольная группа (n = 30), %
< 5	47,7*	11,7
5–10	39,8*	77,3
> 10	12,5	11

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с показателями контрольной группы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно полагать, что при диффузном токсическом зобе имеют место не только функциональные нарушения (метаболизм гормонов репродуктивной системы), но и глубокие органические изменения в структуре яичников, что приводит к быстрому подавлению их функций. В случае развития заболеваний щитовидной железы клиническое проявление этих изменений – преждевременная или ранняя менопауза.

Выводы

1. У женщин фертильного возраста на фоне диффузного токсического зоба клинические проявления нарушений менструального цикла встречаются в 48,3 % случаев, при этом чаще отмечаются олигоменорея и гипоменорея (25,0 и 21,4 % соответственно).

2. Для женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, характерно снижение овариального резерва, что проявляется достоверным повышением уровня ФСГ ($14,1 \pm 3,1$ МЕ/л, $p < 0,05$) и снижением уровня ингибина В ($35,9 \pm 12,7$ пг/мл, $p < 0,05$).

3. У 47,7 % женщин фертильного возраста, страдающих гипертиреозом, встречается уменьшение объема яичников и достоверное снижение среднего числа антральных фолликулов нормальных размеров ($4,34 \pm 1,56$, $p < 0,05$).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Melmed Sh., Koenig R., Rosen C., Auchus R., Goldfine A.* Williams Textbook of Endocrinology – 14th edition. Elsevier Health Sciences 2016; 1936.

2. *Никонова Л.В., Давыдчик Э.В., Тishkovский С.В., Гадомская В.И.* Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2016; 1: 82–87.

3. *Каширова Т.В., Фадеев В.В., Перминова С.Г. и др.* Особенности репродуктивной функции у женщин с болезнью Грейвса. Клиническая и экспериментальная тиреология 2009; 2 (5): 51–57.

4. *Перминова С.Г.* Нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией щитовидной железы Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М. 2005; 231–246.

5. *Татарчук Т.Ф., Олейник В.А., Мамонова Т.О.* Репродуктивная система женщин и нарушения функции щитовидной железы.

Вестник ассоциации акушеров-гинекологов Украины 2000; 4: 16–23.

6. *Poppe K., Velkeniers B.* Female infertility and the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18: 153–165.

7. *Karaca N., Akpak Y.K.* Thyroid disorders and fertility. International Journal of Research in Medical Sciences 2015 Jun; 3 (6): 1299–1304.

8. *Nemade T.S., Momin A.A., Naik S.P.* The Association of Thyroid Profile with Primary Infertility in Females. International Journal of Health Sciences & Research 2012; 1 (2): 90–94.

9. *Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K.* Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 861–873.

10. *Перминова С.Г.* Патология щитовидной железы у женщин с бесплодием. Клиническая и экспериментальная тиреология 2011; 4 (7): 44–50.

11. *Linardi A., Michou E., Kakoulidis I., Pappa A.* Resistant Thyrotoxicosis due to Graves' Disease in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. Cureus 2018; 10 (8): 3232.

12. *Климов В.С., Абатурова Л.О., Любимая Д.Р.* Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы. Молодой ученый 2017; 14–2 (148): 22–25.

REFERENCES

1. *Melmed Sh., Koenig R., Rosen S., Auchus R., Goldfine A.* Williams Textbook of Endocrinology – 14th edition. Elsevier Health Sciences 2016; 1936

2. *Nikonova L.V., Davydochik E.V., Tishkovskiy S.V., Gadomskaya V.I.* Thyroid disease and pregnancy. Part I. Autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis during

pregnancy: modern principles of diagnosis and treatment. *Zburnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2016; 1: 82–87 (in Russian).

3. Kashirova T.V., Fadeyev V.V., Perminova S.G. *i dr.* Features of reproductive function in women with Graves' disease. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2009; 2 (5): 51–57 (in Russian).

4. Perminova S.G. Reproductive disorders in women with thyroid pathology. *Besplodnyj brak. Sovremennye podbody k diagnostike i lecheniju* M. 2005: 231–246 (in Russian).

5. Tatarcbuk T.F., Oleynik V.A., Mamonova T.O. Women's reproductive system and thyroid dysfunction. *Vestnik asociacii akushevrov-ginekologov Ukrainy* 2000; 4: 16–23 (in Russian).

6. Poppe K., Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 153–165.

7. Karaca N., Akpak Y.K. Thyroid disorders and fertility. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2015; 3 (6): 1299–1304.

8. Nemade T.S., Momin A.A., Naik S.P. The Association of Thyroid Profile with Primary In-

fertility in Females. *International Journal of Health Sciences & Research* 2012; 1 (2): 90–94.

9. Unuane D., Tournaye H., Velkeniers B., Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 861–873.

10. Perminova S.G. Patologija shhitovidnoj zhelezy u zhenshin s besplodiem. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2011; 4 (7): 44–50 (in Russian).

11. Linardi A., Michou E., Kakoulidis I., Pappa A. Resistant Thyrotoxicosis due to Graves' Disease in Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Cureus* 2018; 10 (8): 3232.

12. Klimov V.S., Abaturova L.O., Lyubimaya D.R. Reproductive dysfunction in thyroid pathology. *Molodoy uchenyy* 2017; 14-2 (148): 22–25 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.11.2020