

УДК 611.66; 616.44; 618.1

*И. А. Кузнецова*

## **СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы женщин (миома матки, гиперплазия и полипы эндометрия, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия) нередко сочетаются с увеличением щитовидной железы [1, 2]. Частое сочетание заболеваний щитовидной железы с гинекологической патологией косвенно указывает на возможную роль нарушения функции щитовидной железы в развитии гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Действительно, у большинства женщин с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы выявлено снижение и, реже, повышение функции щитовидной железы [2].

Одним из этапов патогенеза гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин является абсолютная или относительная гиперэстрогения. Учитывая наличие общего патогенетического звена, следует ожидать сочетание различных пролиферативных процессов органов малого таза и молочных желез, что подтверждается некоторыми исследованиями [1, 3]. В ряде работ установлено наличие альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов в нормальной и опухолевой тканях щитовидной железы [4, 5].

В последние годы значительная роль в формировании гиперпластических процессов органов репродуктивной системы отводится различным ростовым факторам — стимуляторам клеточной пролиферации. Наиболее изучены инсулиноподобный фактор роста I (ИПФР I), эпидермальный фактор роста (ЭФР), трансформирующий фактор роста бета1 (ТФР  $\beta$ 1) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). Установлено влияние ИПФР I и ЭФР на клеточную пролиферацию в органах репродуктивной системы [6]. Имеются данные об увеличении содержания СЭФР в крови женщин с СПКЯ [7]. ИПФР I, ЭФР, ТФР  $\beta$ 1 и СЭФР также были обнаружены в неизменной и опухолевой тканях щитовидной железы [8], однако участие их в пролиферации тиреоцитов окончательно не определено.

Таким образом, остается открытым вопрос о функциональном состоянии щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы. С другой стороны, в основе увеличения щитовидной железы у таких женщин может лежать абсолютная или относительная гиперэстрогения. Стимулирующее влияние на тиреоциты возможно путем непосредственной связи эстрогенов с собственными рецепторами и опосредованно, через систему ростовых факторов. В настоящее время в литературе нет данных о патогенезе гиперплазии щитовидной железы в условиях повышенного уровня эстрогенов в крови.

© И. А. Кузнецова, 2009

Цель настоящего исследования заключалась в изучении морфологического и функционального состояния щитовидной железы у женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы.

**Материалы и методы исследования.** Для решения поставленных задач было обследовано 74 женщины: 54 больные с двумя и более гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы (миома матки, гиперплазия и полипы эндометрия, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия) вошли в основную группу. В контрольную группу включили 20 женщин с овуляторным менструальным циклом. Средний возраст женщин основной группы —  $39,9 \pm 0,6$  года, контрольной группы —  $36,4 \pm 1,4$  года. Средний возраст менархе у женщин основной группы составил  $13,4 \pm 0,3$  года, у женщин контрольной группы —  $13,0 \pm 0,2$  года.

Продолжительность менструального цикла у женщин основной группы —  $27,8 \pm 0,5$  дня. У  $57,4 \pm 6,7$  % женщин с множественными гиперпластическими процессами органов малого таза и молочных желез наблюдались нарушения менструального цикла. Гиперполименорея была у  $44,4 \pm 6,8$  %, дисменорея — у  $18,5 \pm 5,3$  % женщин, кровомазание в межменструальный период — у  $9,3 \pm 3,9$  %, опсоменорея имела место у трех, вторичная аменорея — у двух человек. У всех женщин контрольной группы отмечался регулярный менструальный цикл продолжительностью  $28,4 \pm 0,8$  дня. Масталгия была установлена у двух женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы и не встречалась у женщин контрольной группы.

У  $90,7 \pm 3,9$  % пациенток основной группы в анамнезе были беременности: у  $85,2 \pm 4,8$  % — срочные роды, у  $75,9 \pm 5,8$  % женщин — искусственные аборты, у  $22,2 \pm 5,6$  % — самопроизвольные выкидыши на разных сроках беременности. Внематочные беременности в анамнезе имели место у двух больных. В контрольной группе женщин беременности в анамнезе были у  $80,2 \pm 8,9$  %: срочные роды — у  $75,0 \pm 9,7$  %, искусственные аборты — у  $50,0 \pm 11,1$  %.

Воспалительные заболевания гениталий, в основном в виде хронического аднексита и цервицита, встречались у  $16,7 \pm 5,1$  и  $11,1 \pm 4,3$  % женщин основной группы соответственно, а в анамнезе имели место в целом более чем у  $70,4 \pm 6,2$  % больных. У  $9,3 \pm 3,9$  % больных в анамнезе отмечены фолликулярные кисты яичников, у одной — дермоидная киста. Полип цервикального канала имел место у одной женщины основной группы и сочетался с железистым полипом эндометрия. У женщин контрольной группы гинекологические заболевания в период обследования выявлены не были. Экстрагенитальные заболевания имелись у  $85,2 \pm 4,8$  % женщин основной группы. Наиболее часто встречалось ожирение I–II степени ( $27,8 \pm 6,1$  % женщин). У одной больной был выявлен сахарный диабет II типа. Заболевания сердечно-сосудистой системы и железодефицитная анемия имели место у  $20,4 \pm 5,5$  и  $7,4 \pm 3,6$  % женщин соответственно. Заболевания пищеварительной системы отмечались у  $16,7 \pm 5,2$  %, мочевыделительной системы — у  $11,1 \pm 4,3$  % больных. У женщин контрольной группы сердечно-сосудистая патология имела место у двух, заболевания мочевыделительной и пищеварительной систем — у трех женщин.

Наряду с общепринятым клиническим, гинекологическим и лабораторным обследованием всем пациенткам контрольной и основной групп проводилось гормональное обследование с помощью твердофазного иммунохемилюминесцентного метода на автоматическом анализаторе ADVIA Centaur, Bayer Diagnostics (USA). Для исследования функции яичников определяли содержание в крови эстрадиола на 5–7-й день менструального цикла, прогестерона — на 20–24-й день менструального цикла. Для исследования

функции щитовидной железы определяли содержание в крови свободного тироксина (FT4) и тиреотропного гормона (ТТГ). В крови всех женщин устанавливали наличие антител к тиреоидной пероксидазе.

Количественное определение в сыворотке крови инсулиноподобного фактора роста I осуществляли на 5–7-й день менструального цикла с помощью твердофазного иммунохемилюминесцентного метода на автоматических анализаторах Immulite и Immulite 1000, Diagnostics Products Corporation (USA). Определение в сыворотке крови эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  и сосудистого эндотелиального фактора роста проводили в обе фазы менструального цикла с использованием наборов Biosource International, Inc. Human EGF, TGF- $\beta 1$ , VEGF (ELISA) Biosource International (Europe S. A.) на основе твердофазного иммуноферментного анализа.

Ультразвуковые исследования проводили на аппарате «SDU-450XL» (Япония). Сканирование органов малого таза выполняли с применением трансвагинального датчика с частотой 5,0–8,0 МГц. При сохраненном менструальном цикле исследование осуществляли на 5–7-й и 20–24-й дни цикла. Ультразвуковое сканирование молочных желез выполняли на частоте 6,0–12,0 МГц на 5–12-й день менструального цикла. Всем женщинам старше 40 лет выполняли обзорную и прицельную маммографию. Ультразвуковое сканирование щитовидной железы проводили на частоте 6,0–12,0 МГц.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере Intel Pentium Core (2) Duo T5500 с применением программы StatPlus 2007; проверку гипотез о равенстве двух средних — параметрическим методом с помощью *t*-критерия Стьюдента. В корреляционном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона *r* и показатель соответствия  $\chi^2$ . Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение.** У всех женщин основной группы имелось сочетание двух и более гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Чаще всего встречались миома матки и фиброзно-кистозная мастопатия — у  $85,2 \pm 4,8$  и  $88,9 \pm 4,3$  % женщин соответственно, аденомиоз — у  $35,2 \pm 6,5$  % больных, гиперплазия и полипы эндометрия — у  $27,8 \pm 6,1$  %, наружный генитальный эндометриоз — у  $16,7 \pm 5,1$  % женщин основной группы. Наиболее часто наблюдалось сочетание миомы матки с фиброзно-кистозной мастопатией и аденомиозом — у  $61,1 \pm 6,6$  и  $20,4 \pm 5,5$  % женщин соответственно. Сочетание аденомиоза с мастопатией выявлено у  $24,1 \pm 5,8$  %, наружного генитального эндометриоза с мастопатией — у  $10,9 \pm 4,2$  % пациентов. Гиперплазия и полипы эндометрия одинаково часто сочетались с миомой матки и мастопатией (у  $16,7 \pm 5,1$  % женщин). Ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) отмечены у  $55,6 \pm 6,8$  и  $22,2 \pm 5,6$  % больных соответственно. У всех женщин контрольной группы был овуляторный менструальный цикл.

У женщин основной группы выявлен достоверно ( $p < 0,05$ ) больший объем щитовидной железы ( $12,6 \pm 0,6$  см<sup>3</sup>) по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля ( $9,8 \pm 0,8$  см<sup>3</sup>). Обнаружена прямая зависимость объема щитовидной железы от уровня эстрадиола в крови (при вычислении показателя соответствия  $\chi^2$ ). У  $40,7 \pm 7,0$  % больных с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы имелись заболевания щитовидной железы. Диффузный нетоксический зоб (ДНЗ) выявлен у  $11,1 \pm 4,3$  %, диффузно-узловой нетоксический зоб (ДФНЗ) — также у  $11,1 \pm 4,3$  % женщин основной группы. Узловой зоб (УЗ) обнаружен у  $13,0 \pm 4,6$  % больных. Диффузный и диффузно-узловой нетоксический зоб обнаружены

у значительного числа женщин с наружным генитальным эндометриозом ( $44,4 \pm 16,2 \%$ ), у  $21,7 \pm 6,0 \%$  женщин с миомой матки, у  $20,0 \pm 10,3 \%$  больных с гиперплазией и полипами эндометрия и у  $21,0 \pm 9,3 \%$  больных с аденомиозом. Частота диффузного и диффузно-узлового нетоксического зоба у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией составила  $25,0 \pm 6,2 \%$ . Среди всех больных с узловыми образованиями в щитовидной железе узлы более 1 см в диаметре обнаружены у  $16,7 \pm 5,2 \%$  женщин. По результатам тонкоигольной аспирационной биопсии коллоидный узел выявлен у  $66,7 \pm 6,0 \%$  больных, признаки хронического аутоиммунного тиреоидита — у одной женщины, фолликулярная аденома обнаружена также у одной женщины.

Результаты обследования функции щитовидной железы представлены в табл. 1. Содержание ТТГ и FT4 в крови больных основной группы составило  $2,0 \pm 0,3$  мМЕ/мл и  $14,9 \pm 0,3$  пмоль/л; оно не отличалось от соответствующих показателей в контрольной группе —  $2,0 \pm 1,2$  мМЕ/мл и  $15,2 \pm 0,5$  пмоль/л соответственно. Некомпенсированный субклинический гипотиреоз выявлен у трех ( $5,5 \pm 3,2 \%$ ) женщин основной группы, что соответствует популяционному уровню ( $0,93\text{--}5,8 \%$ ) [9]. У двух женщин субклинический гипотиреоз протекал на фоне ДНЗ. У всех пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень антител к тиреоидной пероксидазе превышал 30 мМЕ/мл. Аутоиммунный тиреоидит с титром антител к тиреоидной пероксидазе более 30 мМЕ/мл имел место у  $13,0 \pm 5,4 \%$  женщин основной группы, что превышает популяционные показатели ( $5,5\text{--}5,9 \%$ ) [10]. В контрольной группе у одной женщины отмечено узловое образование менее 1 см при повышенном уровне антител к тиреоидной пероксидазе и нормальной функции щитовидной железы. Таким образом, у каждой третьей женщины основной группы имелось увеличение щитовидной железы, однако частота нарушений тиреоидной функции не превышала показатели контрольной группы и популяционные данные.

Таблица 1

**Содержание тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы и здоровых женщин ( $M \pm m$ )\***

| Показатель   | Контрольная группа ( $n = 20$ ) | Основная группа ( $n = 54$ ) |
|--------------|---------------------------------|------------------------------|
| ТТГ, мМЕ/л   | $2,0 \pm 1,2$                   | $2,0 \pm 0,3$                |
| FT4, пмоль/л | $15,2 \pm 0,5$                  | $14,9 \pm 0,3$               |

\*Здесь и в табл. 2–5:  $M$  — среднее значение,  $m$  — ошибка определения среднего.

Полученные результаты не подтверждают теорию о роли гипотиреоза в формировании гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Высокая частота аутоиммунного тиреоидита у женщин основной группы может быть вызвана иммунологическими нарушениями у больных с множественными пролиферативными заболеваниями и требует дополнительных исследований.

Результаты определения факторов роста в крови представлены в табл. 2–5. Имелось достоверное увеличение содержания в крови СЭФР у женщин основной группы ( $199,1 \pm 30,5$  пг/мл) по сравнению с показателем в группе контроля ( $94,7 \pm 17,1$  пг/мл) (см. табл. 2). Различий в содержании в крови ростовых факторов при различных заболеваниях органов репродуктивной системы выявлено не было (см. табл. 3). У женщин с ановуляторными циклами содержание СЭФР было самым высоким среди всех больных с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы.

Таблица 2

**Содержание ЭФР, ТФР β1, СЭФР, ИПФР I в крови женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы и здоровых женщин ( $M \pm m$ )**

| Показатель      | Контрольная группа ( $n = 20$ ) | Основная группа ( $n = 54$ ) |
|-----------------|---------------------------------|------------------------------|
| ЭФР, пг/мл      | 289,0 ± 8,8                     | 305,6 ± 6,8                  |
| ТФР β1, пг/мл   | 502,0 ± 32,2                    | 508,5 ± 37,5                 |
| СЭФР, пг/мл     | 94,7 ± 17,0                     | 199,1 ± 30,5*                |
| ИПФР I, нмоль/л | 22,9 ± 2,1                      | 22,1 ± 2,7                   |

\* $p < 0,01$  по сравнению с показателем контрольной группы.

Таблица 3

**Содержание ЭФР, ТФР β1, СЭФР, ИПФР I в крови женщин с различными множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы ( $M \pm m$ )**

| Показатель                | Миома матки ( $n = 46$ ) | Гиперплазия и полипы эндометрия ( $n = 15$ ) | Наружный генитальный эндометриоз ( $n = 9$ ) | Аденомиоз ( $n = 19$ ) | Мастопатия ( $n = 48$ ) |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| ЭФР, пг/мл                | 307,1 ± 7,7              | 297,2 ± 22,2                                 | 298,3 ± 15,6                                 | 308,8 ± 6,7            | 305,2 ± 7,4             |
| ТФР β1, пг/мл             | 509,7 ± 42,4             | 490,4 ± 117,9                                | 508,9 ± 88,2                                 | 449,1 ± 42,7           | 512,9 ± 40,9            |
| СЭФР, пг/мл               | 175,9 ± 25,4             | 157,2 ± 51,4                                 | 183,5 ± 41,1                                 | 231,7 ± 58,2           | 199,2 ± 33,2            |
| ИПФР I, нмоль/л 5–7 д. ц. | 20,9 ± 3,5               | 20,8 ± 4,5                                   | 27,2 ± 1,5                                   | 22,8 ± 5,9             | 23,1 ± 2,7              |

Таблица 4

**Содержание ЭФР, ТФР β1, СЭФР, ИПФР I в крови женщин основной группы с ановуляцией, недостаточностью лютеиновой фазы и овуляторными циклами и женщин контрольной группы ( $M \pm m$ )**

| Показатель                | Основная группа         |                  |                                | Контрольная группа ( $n = 20$ ) |
|---------------------------|-------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|
|                           | Ановуляция ( $n = 30$ ) | НЛФ ( $n = 12$ ) | Овуляторные циклы ( $n = 12$ ) |                                 |
| ЭФР, пг/мл                | 312,2 ± 7,7             | 297,3 ± 12,6     | 300,8 ± 24,5                   | 289,0 ± 8,8                     |
| ТФР β1, пг/мл             | 499,1 ± 64,1            | 479,7 ± 39,6     | 580,7 ± 83,2                   | 502,0 ± 32,2                    |
| СЭФР, пг/мл               | 239,6 ± 52,1*           | 208,6 ± 37,6*    | 132,5 ± 22,6                   | 94,7 ± 17,0                     |
| ИПФР I, нмоль/л 5–7 д. ц. | 26,1 ± 5,6              | 23,7 ± 3,5       | 18,0 ± 2,2                     | 22,9 ± 2,1                      |

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы.

Таблица 5

**Содержание ЭФР, ТФР β1, СЭФР, ИПФР I в крови женщин основной группы при различных заболеваниях щитовидной железы и контрольной группы ( $M \pm m$ )**

| Показатель      | Основная группа          |                                             | Контрольная группа ( $n = 20$ ) |
|-----------------|--------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
|                 | ДНЗ/ДУНЗ/УЗ ( $n = 22$ ) | Неизмененная щитовидная железа ( $n = 32$ ) |                                 |
| ЭФР, пг/мл      | 292,9 ± 18,9             | 310,0 ± 8,4                                 | 289,0 ± 8,8                     |
| ТФР β1, пг/мл   | 519,8 ± 95,7             | 522,3 ± 37,7                                | 502,0 ± 32,2                    |
| СЭФР, пг/мл     | 144,9 ± 19,7             | 213,2 ± 41,8*                               | 94,7 ± 17,0                     |
| ИПФР I, нмоль/л | 16,1 ± 3,1               | 21,8 ± 3,9                                  | 22,9 ± 2,1                      |

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы

Не было выявлено достоверного различия содержания ЭФР, ТФР  $\beta 1$  и ИПФР I в крови женщин с ановуляцией, НЛФ и овуляторными циклами в основной и контрольной группах (см. табл. 4). Установлено, что уровень СЭФР наиболее высокий и достоверно различается с показателем в контрольной группе у женщин основной группы с неизменной щитовидной железой (см. табл. 5). Таким образом, в настоящем исследовании не удалось получить объективных данных, указывающих на связь увеличения щитовидной железы с уровнями эпидермального фактора роста, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , сосудистого эндотелиального фактора роста и инсулиноподобного фактора роста I в крови обследованных женщин.

В заключение можно сделать следующие выводы.

У женщин с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы чаще, чем в популяции, встречались ДНЗ, ДУНЗ и аутоиммунный тиреоидит, причем у большинства больных функция щитовидной железы оказалась не нарушена. Объем щитовидной железы у больных с множественными гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы достоверно превышал объем щитовидной железы у здоровых женщин, не был связан с ростовыми факторами (ИПФР I, ЭФР, ТФР  $\beta 1$ , СЭФР) и положительно коррелировал с уровнем эстрадиола в крови. Результаты настоящего исследования позволяют рассматривать щитовидную железу как орган-мишень для влияния эстрогенов и связывать диффузное и узловое увеличение щитовидной железы, как и развитие гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы, с относительной или абсолютной гиперэстрогемией.

## Литература

1. Волобуев А. И., Синицин В. А., Малышева В. А. и др. Результаты обследования женщин с сочетанными доброкачественными гиперпластическими процессами молочных желез и половых органов // Акуш. и гинек. 2003. № 5. С. 27–31.
2. Рафибеков А. Д. Влияние гипопункции щитовидной железы на возникновение доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2003. С. 21.
3. Gurates B., Bulun S. E. Endometriosis: the ultimate hormonal disease // Semin. Reprod. Med. 2003. Vol. 21. № 2. P. 125–134.
4. Bani K. S., Govindarajulu P., Aruldas M. M. Testosterone and estradiol up-regulate androgen and estrogen receptors in immature and adult rat thyroid glands *in vivo* // Steroids. 2002. Vol. 67. № 13–14. P. 1007–1014.
5. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions // Pol. J. Pathol. 2002. Vol. 53. № 2. P. 67–72.
6. Lamote I., Meyer E., Massart-Leñ A. e. a. Sex steroids and growth factors in the regulation of mammary gland proliferation, differentiation, and involution // Steroids. 2004. Vol. 69. № 3. P. 145–159.
7. Макарицев А. Я. Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме поликистозных яичников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. С. 27.
8. Hoffmann S., Hofbauer L. C., Scharrenbach e. a. Thyrotropin (TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells *in vitro*: evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 6139–6145.
9. Фадеев В. В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: Эпидемиология, диагностика, лечение. М., 2005. С. 4–10.
10. Хмельницкий О. К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии. СПб., 2003. С. 101–105.

Статья принята к печати 18 июня 2009 г.