

В. А. Громова

Н. В. Ворохобина,
доктор медицинских наукО. Ф. Малыгина,
кандидат медицинских наукТ. А. Зеленина,
кандидат медицинских наук

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Применение заместительной гормональной терапии у женщин с патологией щитовидной железы

Перименопауза — критический период в жизни женщины, который сопровождается многочисленными изменениями во всех системах организма. Заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы с частой манифестацией в менопаузальном периоде [1]. Учитывая наличие тесной взаимосвязи функции щитовидной железы и яичников во все периоды жизни женщины, климактерический период характеризуется снижением интенсивности обменных процессов, который, в определенной степени, может быть связан с функциональными изменениями щитовидной железы [2]. В связи с тем, что эстрогены не имеют непосредственного влияния на гормонопродуцирующую функцию щитовидной железы и с отсутствием в ее ткани рецепторов к эстрогенам и прогестерону, они уменьшают печеночный клиренс тиреоидных гормонов и усиливают синтез тиронинсвязывающего глобулина в печени, что приводит к увеличению количества йодтиронинов в крови [3].

Доказано, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин в пери- и постменопаузе является эффективным методом лечения климактерических симптомов. У женщин старших возрастных групп, согласно результатам ряда исследований, может отмечаться увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим необходимо применение новых комбинированных препаратов, способных минимизировать появление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, например повышение массы тела и артериального давления. У женщин в климактерическом периоде нередко отмечается маскировка симптомов менопаузы и основного эндокринологического заболевания [4]. Известно, что у женщин с первичным гипотиреозом в климактерическом периоде происходит усугубление нарушений липидного обмена [5], быстрое прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, а для женщин с тиреотоксикозом характерна высокая частота кардиоло-

гических и психологических нарушений. Кроме того, у женщин с заболеваниями эндокринных желез отмечается высокая частота урогенитальных расстройств [6]. Перечисленные особенности свидетельствуют о необходимости назначения ЗГТ данной категории женщин.

Материалы и методы

Нами были обследованы 19 женщин пери- и постменопаузального возраста (45–57 лет) с различными заболеваниями щитовидной железы.

В процессе исследования оценивали объективный статус больных, выясняли жалобы и анамнез, особое внимание уделяли сопутствующей соматической патологии. В работе были использованы лабораторные и инструментальные методы диагностики. Степень тяжести климактерического синдрома оценивали путем расчета менопаузального индекса Куппермана в модификации В. И. Кулакова (модифицированный менопаузальный индекс — ММИ). Всем пациенткам проводили гормональный мониторинг, исследование коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, оценку липидного профиля. Исследование гормонов включало определение в крови уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), эстрадиола (E_2), прогестерона (Пг), тестостерона (Т), тиреоидного статуса — трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ). При исследовании коагуляционного звена гемостаза оценивали следующие показатели: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III, международное нормализованное отношение (МНО). Изучение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проводили на основании оценки агрегационной способности тромбоцитов в цельной крови *in vitro*, индуцированной АДФ. Из инструментальных методов диагностики были выполнены УЗИ-сканирование органов малого таза, щитовидной железы, маммография. Всем жен-

щинам проводили цитологическое исследование мазков и осмотр гинеколога.

В исследование были включены 19 женщин, страдающих различными заболеваниями щитовидной железы: диффузно-узловым нетоксическим зобом, узловым нетоксическим зобом, аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, компенсированным *L*-тироксинами в эутиреоидном состоянии в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст $53 \pm 0,73$ года). Наступление менопаузы определялось ретроспективно и приходилось на возраст от 41 до 56 лет (среднее значение $50,6 \pm 0,7$ года). Длительность менопаузального периода составила от 1 года до 4 лет (среднее значение $2,37 \pm 0,16$). Время прекращения самостоятельных менструаций у обследованных пациенток не отличалось от контрольной группы.

Контрольную группу составили 15 женщин в пери- и постменопаузальном периодах без патологии щитовидной железы. За время проведенного лечения у пациенток не было выявлено изменений со стороны органов малого таза и молочных желез. В лечении был использован препарат для ЗГТ, содержащий 2 мг Дроспиренона в комбинации с 1 мг 17 β -эстрадиола в постоянном режиме в течение 8 мес. Обследование женщин проводили до назначения и после проведения ЗГТ. При анализе результатов исследования рассчитывали общепринятые статистические показатели.

Результаты и обсуждение

По данным литературы в период перименопаузы максимально выражены нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома, но после прекращения менструации их интенсивность убывает. На основании оценки ММИ было выявлено преобладание среднетяжелых и тяжелых форм у женщин с компенсированным гипотиреозом и эутиреоидом по сравнению с контрольной группой. На основании полученной суммы баллов мы определяли степень выраженности как отдельных групп симптомов, так и климактерического синдрома в целом (табл. 1).

Из приведенной таблицы видно, что исходно у женщин, страдающих заболеваниями щитовидной железы в пери- и постменопаузе, наблюдались проявления патологического климактерического синдрома тяжелой и умеренной степеней выраженности. Умеренная степень выраженности была более характерна для психоэмоциональных и метаболических симптомов, тяжелая степень выраженности преобладала при нейровегетативных расстройствах. Между тем, в контрольной группе степень выраженности климактерического синдрома имела, преимущественно, легкое течение (слабой и умеренной степени выраженности).

После проведенного лечения у женщин отмечали существенные изменения со стороны нейровегета-

тивных и психоэмоциональных проявлений климактерических расстройств: исчезновение потливости, сердцебиения в покое, плохой переносимости высокой температуры. С другой стороны, отмечали улучшение настроения, уменьшение раздражительности, плаксивости, нормализацию сна. После проведенной терапии 80 % пациенток не беспокоили приливы, чувство жара. Уменьшение выраженности проявлений климактерического синдрома отмечали по снижению величины ММИ (табл. 2).

У женщин с заболеваниями щитовидной железы индекс массы тела (ИМТ) на момент включения в исследование составил в среднем $31,19 \pm 1,3$ и был выше, чем у пациенток в контрольной группе, среднее значение ИМТ у которых составляло $26,9 \pm 1,94$. У данной категории пациенток также был отмечен больший показатель объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) ($0,82 \pm 0,02$) по сравнению со здоровыми женщинами, у которых таковой, в среднем, был равен $0,77 \pm 0,02$. Лечение низкими дозами натуральных эстрогенов и прогестинов в составе ЗГТ существенным образом не отразилось на величине ИМТ ($30,61 \pm 1,19$). Кроме того, соотношение ОТ/ОБ после лечения осталось без из-

Таблица 1. Выраженность климактерических симптомов у женщин с заболеваниями щитовидной железы

Симптомы климактерического синдрома	Степень выраженности	Основная группа (n=19), %	Контрольная группа (n=15), %
ММИ	тяжелая	21,05	0
	умеренная	68,42	50
	слабая	10,53	50
Нейровегетативные	тяжелая	57,89	0
	умеренная	36,84	40
	слабая	5,26	60
Метаболические	тяжелая	0	0
	умеренная	52,63	0
	слабая	47,37	100
Психоэмоциональные	тяжелая	10,53	0
	умеренная	78,95	73,3
	слабая	10,53	26,7

Таблица 2. Проявления климактерических расстройств у женщин с различными заболеваниями щитовидной железы в результате эстроген-гестагенной терапии

Климактерические расстройства	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
Нейровегетативные	$31,68 \pm 1,49$ (19÷43)	$11,32 \pm 0,82$ (5÷18)*	$16,9 \pm 1,34$ (13÷23)
Метаболические	$7,53 \pm 0,44$ (3÷11)	$4,21 \pm 0,3$ (2÷6)*	$7,9 \pm 0,59$ (5÷10)
Психоэмоциональные	$10,58 \pm 0,6$ (6÷15)	$5,84 \pm 0,3$ (4÷8)*	$5,7 \pm 0,36$ (4÷7)
ММИ, баллы	$49,79 \pm 2,17$ (32÷65)	$21,37 \pm 1,01$ (16÷31)*	$30,4 \pm 1,88$ (23÷38)

* $p < 0,001$

Таблица 3. Изменение гормональных показателей системы гипофиз-яичники в сыворотке крови у женщин с различными заболеваниями щитовидной железы до и после лечения

Гормональный показатель	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
ФСГ, мМЕ/мл	52,5±2,47 (31,4÷76,5)	12,0±0,83* (9,1÷23,1)	58,2±13,39 (25,8÷ ÷130,0)
ЛГ, мМЕ/мл	19,1±1,00 (11,3÷26,5)	9,1±0,42* (6,2÷14,7)	13,2±3,20 (7,7÷36,1)
Э ₂ , пг/мл	24,6±3,64 (15,3÷66,5)	110,6±4,20* (85,5÷153,9)	19,8±4,43 (8,0÷39,0)
Пг, нмоль/литр	2,3±0,28 (0,5÷4,2)	3,2±0,28** (1,3÷5,2)	2,5±0,68 (0,3÷5,7)
Т, нмоль/литр	1,6±0,23 (0,19÷3,48)	0,7±0,15* (0,12÷2,51)	1,9±0,35 (0,5÷3,4)
Прл, мМЕ/мл	154,1±13,74 (55,1÷250,9)	163,2±16,43*** (95,1÷347,9)	216±24,0 (130,0÷ ÷335,0)

* $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p > 0,05$

Таблица 4. Показатели липидного спектра сыворотки у женщин с компенсированным гипотиреозом и эутиреозом до и после лечения

Показатель липидограммы, ммоль/л	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
Общий ХС	5,7±0,2 (4,3÷6,8)	5,0±0,1** (4÷6,5)	5,6±0,4 (4,0÷7,6)
ТГ	1,0±0,1 (0,3÷2,33)	1,2±0,2*** (0,2÷4,08)	1,3±0,1 (1,2÷1,9)
ХС ЛПНП	3,6±0,2 (2,7÷4,9)	3,1±0,1* (1,99÷4,4)	3,2±0,4 (1,8÷4,6)
ХС ЛПОНП	0,6±0,1 (0,16÷1,88)	0,5±0,1*** (0,14÷1,07)	0,6±0,1 (0,4÷0,9)
ХС ЛПВП	1,4±0,1 (0,85÷1,9)	1,6±0,1*** (1,1÷2,74)	2,1±0,2 (1,7÷2,6)
КА	2,8±0,2 (1,3÷5,1)	2,8±0,2*** (1,7÷4,9)	2,0±0,3 (1,0÷3,0)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p > 0,05$

Примечание. Общий ХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; КА — коэффициент атерогенности

Таблица 5. Показатели коагуляционного звена гемостаза

Показатель гемостаза	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
ПТИ, %	87,05±2,65 (61÷114)	91,89±2,76 (76÷116)**	100,3±2,32 (93,0÷108,0)
МНО	1,07±0,03 (0,83÷1,39)	1,11±0,03 (0,85÷1,37)**	1,03±0,03 (0,9÷1,12)
АПТВ, с	30,83±0,84 (25,6÷40)	30,64±1,01 (24,7÷43)**	36,8±0,96 (33,5÷39,3)
Антитромбин III, %	111,32±5,34 (63÷155)	100,26±5,61* (58÷152)	112,2±3,71 (93,6÷126,1)
Фибриноген, г/л	3,87±0,19 (1,8÷5)	3,97±0,15 (2,6÷5,32)**	2,9±0,18 (2,0÷3,5)

* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$

менений, что свидетельствует об отсутствии влияния данного препарата на жировой обмен и, соответственно, распределение подкожно-жировой клетчатки.

С целью определения влияния эстроген-гестагенной терапии на функциональное состояние системы гипоталамус-гипофиз-яичники у женщин, страдающих патологией щитовидной железы в пери- и постменопаузе, выполняли исследование уровней гонадотропинов, Э₂, Пг, Т, Прл. Результаты исследований представлены в табл. 3.

Из таблицы следует, что уровни гормональных показателей существенно не отличались от соответствующих значений в контрольной группе. У всех обследованных уровни ЛГ, ФСГ в сыворотке крови превышали нормальные величины в 2–3 раза, а содержание Э₂ было в несколько раз ниже, чем у женщин репродуктивного периода. В результате проведенного лечения отмечали достоверное снижение содержания уровней гонадотропинов в сыворотке крови женщин, а также достоверное увеличение уровней Э₂ и Пг. При обследовании было выявлено снижение уровня Т в среднем на 20%. Показатели уровня Прл по нашим данным противоречивы.

Нами были изучены и сопоставлены результаты липидного профиля у женщин с проявлениями климактерического синдрома при различной патологии щитовидной железы (табл. 4).

Из таблицы следует, что показатели липидного спектра сыворотки крови у женщин с различной патологией щитовидной железы не отличались от значений в контрольной группе. После эстроген-гестагенной терапии отмечено снижение уровня общего холестерина (ХС) в среднем на 12%, что было обусловлено уменьшением содержания холестерина атерогенных липопротеидов, влияющих на коэффициент атерогенности. С другой стороны, лечение 2 мг Дроспиренона в комбинации с 1 мг 17 β-эстрадиола в течение 8 мес существенно не отразилось на содержании ТГ в сыворотке крови женщин. Дроспиренон, входящий в состав данного препарата, не влияет на эстрогензависимое изменение фракций липопротеидов, и этот факт подтверждается результатами различных исследований [7].

Всем женщинам проводили обследование коагуляционного и фибринолитического потенциалов крови в начале и после проведенной эстроген-гестагенной терапии (табл. 5).

Из таблицы следует, что большинство показателей коагуляционного гемостаза у больных с патологией щитовидной железы существенно не отличались от контрольной группы. Напротив, у данной категории пациентов наблюдали тенденцию к более низким уровням ПТИ, антитромбина III по сравнению с контрольной группой. После проведенной терапии препаратами половых стероидов существенного влияния на исследуемые показатели не отмечено. Уровни АПТВ и антитромбина III находились в пределах границ лабораторных норм.

По мнению многих авторов у женщин в перименопаузе наблюдается выраженное усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов (в 1,5 раза) по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, усиливается их адгезивная активность, что способствует формированию микротромбов [8]. Известно, что ЗГТ оказывает благоприятное воздействие на функцию сосудистого эндотелия, усиливая продукцию простациклина, ингибирующего агрегацию тромбоцитов [9, 10], а также положительно влияет на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Результаты оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза представлены в табл. 6.

По нашим данным при обследовании женщин с патологией щитовидной железы отмечалась тенденция к повышенной агрегации тромбоцитов с АДФ-5 и адреналином по сравнению с контрольной группой. После ЗГТ в течение 8 мес существенного влияния на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз не отмечено.

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии половых гормонов на функциональное состояние щитовидной железы достаточно противоречивы. Достоверно известно о невозможности прямого влияния эстрогенов на функцию щитовидной железы из-за отсутствия в ее тканях рецепторов к половым гормонам. С целью изучения возможного влияния половых стероидов на течение компенсированного гипотиреоза и эутиреоза всем пациенткам проводили исследование тиреоидного статуса (табл. 7).

При исследовании тиреоидного статуса сыворотки крови у женщин в перименопаузальном периоде до и после проведенной терапии выявлена тенденция к незначительному повышению уровней T_3 , T_4 в сыворотке крови. Уровень ТТГ существенно не изменился. Эти сдвиги показателей тиреоидных гормонов, вероятно, имеют приспособительный характер, связанный с адаптацией к заместительной эстроген-гестагенной терапии [2]. Показаний к изменению дозы L-тироксина ни у одной из женщин отмечено не было.

Заключение

У пациенток в перименопаузальном периоде с заболеваниями щитовидной железы преобладают среднетяжелые и тяжелые формы климактерического синдрома. При эстроген-гестагенной терапии отмечается исчезновение нейровегетативных и уменьшение психоэмоциональных проявлений данного за-

Таблица 6. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин в перименопаузе с различными заболеваниями щитовидной железы

Показатель	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
Спонтанная агрегация с РА	1,26±0,06 (0,93÷2)	1,36±0,09 (0,45÷2,3)*	1,26±0,05 (1÷1,59)
Агрегация тромбоцитов			
с АДФ 5	9,2±0,31 (4,9÷11,2)	8,8±0,45 (4,73÷13)*	7,7±0,55 (3,6÷11,1)
с АДФ 1,25	9,56±0,82 (2,5÷14)	10,36±0,6 (5,09÷14)*	9,39±0,73 (4,8÷13,9)
с адреналином	9,18±0,6 (4,8÷12,6)	9,19±0,46 (4,56÷13,1)*	8,21±0,69 (3,6÷13,3)
Время наступления макс. агрегации	26,11±1,33 (15÷38)	27,21±1,82 (13÷45)*	25,93±0,95 (20÷31)

* $p > 0,05$

Таблица 7. Показатели функционального состояния щитовидной железы у женщин с компенсированным гипотиреозом и эутиреозом

Гормон	Основная группа, n=19		Контрольная группа, n=15
	исходное состояние	после лечения	
T_3	2,16±0,18 (1÷3,9)	2,49±0,22 (1÷4,6)*	1,71±0,12 (0,99÷2,5)
T_4	120,28±3,42 (90÷145)	121,78±8,54 (3,6÷181,1)**	118,33±3,64 (85,9÷134,3)
ТТГ	1,93±0,37 (0,1÷6)	1,76±0,29 (0,5÷5,3)**	1,63±0,24 (0,5÷3,4)

* $p < 0,02$; ** $p > 0,05$

болевания. На фоне ЗГТ выявлено снижение уровня холестерина, преимущественно за счет ХС ЛПНП, влияющего на коэффициент атерогенности. Препарат не оказывал отрицательного влияния на коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, а также компенсацию гипотиреоза.

Таким образом, низкодозированный препарат, содержащий 2 мг Дроспиренона в комбинации с 1 мг 17 β -эстрадиола, обладает рядом преимуществ при назначении ЗГТ женщинам с патологией щитовидной железы, так как Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью и, как следствие, не повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. Назначение данного препарата целесообразно для коррекции климактерических расстройств и дислипидемии у пациенток с различными заболеваниями щитовидной железы.

Литература

1. Мельниченко Г. А., Кахтурия Ю. В., Чазова Т. Е. и др. Особенности течения климактерического периода у женщин с заболеваниями эндокринной системы // Журн. акуш. и жен. бол. 1999. № 1. С. 1–7.
2. Зайдиева Я. З. Гормонопрофилактика метаболических нарушений у женщин в перименопаузе: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1997. С. 36.
3. Джон Ф. Лейкок, Питер Г. Вайс. Основы эндокринологии.

- (пер. с англ.) / Под ред. И. И. Дедова. М.: Медицина, 2000. С. 504.
4. Калашникова М. Ф., Кахтурия Ю. Б., Мельниченко Г. А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями // Пробл. репродукции. 2003. №1. С. 44–52.
 5. Ушкалова С. Г. Климактерические расстройства у женщин в постменопаузе с гипофункцией щитовидной железы и их гормональная коррекция: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. С. 12–13.
 6. Медицина климактерия / Под ред. В. П. Сметник. М.: Литера, 2006. С. 848.
 7. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, an apolipoprotein (a) concentration : analysis of studies published from 1974–2000 // Fertil. and Steril. 2001. Vol. 75 (5). P. 898–915.
 8. Руководство по климактерию / Под ред. В. И. Кулакова, В. П. Сметник. М.: МИА, 2001. С. 685.
 9. Sherman T. S., Chambliss K. L. Gibson L. L. et al. Estrogen acutely activates prostacyclin synthesis in ovine fetal pulmonary artery endothelium // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2002. Vol. 26. P. 610–616.
 10. Mori M., Tsukahara F., Yoshioka T. et. al. Suppression by 17 betaestradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors // Life Sci. 2004. Vol. 75. P. 599–609.