

АНОМАЛЬНІ МАТКОВІ КРОВОТЕЧІ У ЖІНОК ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)

О. С. АЛЕКСЄЄВА, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО, доц. О. А. ЛЯЩЕНКО, доц. Р. А. САФОНОВ,
канд. мед. наук Д. В. СТРЮКОВ, канд. мед. наук І. В. АФАНАСЬЄВ

Харківський національний медичний університет, Україна

Подано огляд літератури за останні п'ять років, що відображує проблему аномальних маткових кровотеч у гінекологічних хворих із патологією щитоподібної залози. Велика поширеність та значна роль захворювань щитоподібної залози в етіології таких кровотеч вказують на необхідність оцінки її стану в комплексі лікувально-діагностичного менеджменту.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, патологія щитоподібної залози, лікувально-діагностичний менеджмент.

Аномальними матковими кровотечами (АМК) вважаються зміни менструального циклу, які пов'язані із їх збільшеними об'ємом, тривалістю та частотою [1–3] і виходять за популяційні межі 5 та 95 перцентилів [4, 5]. АМК виникають у 10–30 % жінок репродуктивного віку [6, 7] і в 70 % випадків — протягом пери- та постменопаузального періоду [2, 8]. Майже 14 % дівчат підліткового віку звертаються по медичну допомогу через АМК. Близько 20–30 % звернень спричинені різними видами кровотеч: мено- чи метрорагіями, поліменореєю тощо [8]. В Англії щороку проводиться майже 30 тис. оперативних втручань із приводу корекції масивних менструальних кровотеч (ММК) [10]. У США поширеність АМК становить 53 випадки на 1000 жінок, а прямі витрати у зв'язку з АМК дорівнюють майже 1 млрд доларів щороку [3, 4].

Менструальний цикл координується гормональними реакціями гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи (ГГЯС). Так, протягом фолікулярної фази передня доля гіпофізу вивільняє фолікулостимулюючий гормон, він реагує із гранульозними клітинами, які продукують естрогени, і під їх впливом проходить стимуляція росту ендометрію. Крім цього, за високих концентрацій естрогенів знижується продукція фолікулостимулюючого гормону та суттєво збільшується вміст лютеїнізуючого гормону, що призводить до овуляції. Відшарування ендометрію виникає у випадку, якщо яйцеклітина не була запліднена, за зниження продукції естрогенів та прогестерону протягом дегенерації яйцеклітини та жовтого тіла [8, 9].

У жінок із ановуляцією стимуляція ендометрію відбувається під дією естрогенів, але без прогестерону, що призводить до порушення організації ендометрію та, як наслідок, до нерегулярних, тривалих чи масивних кровотеч [9].

Щодо нормальних характеристик менструальної кровотечі, то вони залежать від судинного тону, скорочень матки та гемостатичної функції.

Нормальними показниками вважають менструації з частотою в межах 24–38 днів із тривалістю 4,5–8 днів та об'ємом крововтрати 5–80 мл за цикл. ММК визначається у випадку крововтрати понад 80 мл, яка може спричинити розвиток залізодефіцитної анемії [6]. Протягом першої доби менструації вивільнюється половина ендометріальної слизової оболонки. Подальша вазоконстрикція спіральних артеріол ендометрію сприяє завершенню процесу. Припинення кровотечі виникає внаслідок стимуляції високою концентрацією ендотелінів та простагландинів, які зумовлюють інтенсивну вазоконстрикцію спіральних артеріол [7].

Частота випадків АМК є важливим критерієм захворювання, оскільки суттєво впливає на фізичне та емоційне здоров'я, значно знижуючи якість життя жінок [1,6]. АМК слід розглядати як симптом, а не окреме захворювання. Хронічними вважають АМК, які виникають протягом щонайменше 6 міс, у той час як гострою вважають таку кровотечу, яка потребує миттєвого лікувального втручання [2, 10].

Міжнародною федерацією акушерства та гінекології (FIGO) було розроблено класифікацію порушень, що зумовлюють АМК, яка формує нові підходи до розуміння, оцінки та лікування цієї групи захворювань [1, 8, 10]. Класифікація PALM-SOEIN включає в себе всі етіологічні чинники АМК, зокрема поліп, аденоміоз, лейоміому, злоякісні процеси тіла матки, коагулопатії, овуляторні розлади, порушення ендометрію, ятрогенні та некласифіковані причини [2, 6]. Так, PALM за змістом пояснює структурні причини АМК; SOEIN — неструктурні, зокрема, гормональні чи системні [3, 8]. Застосовувати цю класифікацію доцільно, коли виключено причини, пов'язані з вагітністю [8].

ММК є найпоширенішим клінічним проявом АМК, який виникає у 14–25 % жінок [3, 6]. За визначенням, ММК є надмірною менструальною

крововтратою, яка спричиняє зниження фізичної, емоційної, соціальної та матеріальної якості життя жінки [8]. Головною метою діагностики АМК є диференціація структурних від інших неанатомічних причин. Ефективність лікування залежить також від покращення симптоматики та якості життя пацієнтки [6, 10].

Структурні ураження, які перелічені у класифікації PALM-COEIN, лікуються відповідно до встановленого діагнозу [1]. У будь-якому випадку надається пріоритет фармакотерапії, проте вкрай важливим є налагодження комплаєнсу та коректної оцінки можливих ризиків. Клінічна маніфестація АМК часто призводить до некоректного лікування, що у подальшому потребує хірургічного втручання із вагомими ризиками захворюваності — майже 50 % гінекологічних операцій проводяться для лікування менструальної дисфункції. У багатьох випадках АМК після виключення патології матки чи цервікального каналу й вагітності застосовують гормональну терапію або хірургічне лікування [7–10].

Дослідження останніх років показали, що гінекологічна патологія часто супроводжується патологічними процесами щитоподібної залози (ЩЗ). За частотою ендокринологічних уражень після гіпофізарних йдуть щитоподібні. Як гіпо-, так і гіпертиреоз може бути етіопатогенетичною причиною розвитку АМК [11]. Порушення продукції тироксину та трийодтироніну (Т3) призводить до менструальних розладів, які першочергово є наслідком гормональної дисрегуляції. При цьому дисбаланс гормонів ЩЗ змінює нормальну секрецію та функціонування фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів, оскільки були визначені специфічні рецепторні ділянки до Т3 в яєчниках [11, 12].

У дослідженні A. Verma et al. [13] визначено, що найчастішими проявами АМК були ММК — 45 % та ММК із частими циклами — 16 %; у 15 та 11 % випадків спостерігалися відповідно нечасті цикли та ациклічні кровотечі. Варто додати, що 67 % обстежених жінок мали еутиреодний стан, проте субклінічний гіпотиреоз спостерігався у 23 %, а гіпо- та гіпертиреоз відповідно у 6 та 4 % випадків [13]. Порушення функції ЩЗ спостерігалось у 63 та 40 % жінок із ациклічними кровотечами та нечастими циклами [13].

Як маніфестний, так і субклінічний гіпотиреоз може бути причиною ММК. Субклінічний гіпотиреоз визначається за нормальних рівнів вільного тироксину та збільшеної концентрації тиреотропіну. Маніфестацію гіпотиреозу діагностують у разі підвищення рівнів тиреотропіну та зниження тироксину. Вважається, що через зменшення частоти чи відсутність овуляції розвивається дефіцит лютеїнізуючого гормону, що, у свою чергу, призводить до надмірного збільшення естрогенів, яке й спричиняє розвиток метрорагії [12]. Варто додати, що декомпенсований гіпотиреоз є причиною безпліддя як результат овуляторної дисфункції. При цьому

субклінічний перебіг пов'язаний із підвищенням ризику невиношування та часто супроводжується порушеннями овуляції й запліднення. Особливо високий ризик невиношування визначається у жінок із антитиреоїдними антитілами [11].

У дослідженні R. Kundoor et al. [14] показано, що у жінок із порушенням функції ЩЗ виникали переважно менорагії (41,25 %) та ациклічні кровотечі (18,75 %). Оліго- та поліменорея виникали відповідно в 20 та 15,00 % випадків [14]. Стосовно характеру дисфункції ЩЗ превалювали еутиреодні стани (72,5 %) та субклінічний гіпотиреоз (15,00 %). Дослідники A. Annaldasula і S. Gougoju. [15] відзначали, що у пацієнток із гіпотиреозом АМК превалювали у вигляді ММК та поліменорагій (відповідно 56,67 та 23,00 % випадків). При цьому у пацієнток із гіпертиреозом розподіл був майже однаковим: 55,56 % випадків ММК та 22,22 % поліменорагій [15].

У своїй роботі S. Suman і G. Singha [16] продемонстрували такий розподіл АМК та дисфункції ЩЗ: найчастіше в обстежених жінок діагностували ММК, нечасті цикли та ациклічні кровотечі — відповідно у 40,0, 26,4 та 19,1 % випадків. Переважали жінки із еутиреозом (57,3 %) та субклінічним гіпотиреозом (30,0 %). За субклінічного гіпотиреозу превалювали ациклічні кровотечі, які сягали 56,5 % випадків [16].

За даними Вупа та співавт. [17] частота й тип кровотеч у пацієнток із ураженнями ЩЗ був таким: за типами кровотеч у структурі превалювали ММК, оліго- та поліменорея. При цьому більше 40,0 % обстежених жінок із гіпер- та гіпотиреозом мали ММК. Кількісно частота оліго- та поліменореї в обох групах варіювала на рівні близько 30,0 %. Серед структурних причин АМК автори відзначають переважання аденоміозу над лейоміомами та кистами яєчників: відповідно 9,0 % та по 5,4 % [17].

Визначення точної причини АМК є ключовим елементом досягнення ефективності лікування [1]. В гострих ситуаціях доцільно не уточнювати етіологію з метою збереження часу, стабілізації гемодинаміки, зупинки кровотечі та подальшої поглибленої діагностики вже після зупинки кровотечі [1]. Bradley та співавт. [7] зазначають, що майже 40 % жінок, яким провели гістеректомію, не було запропоновано альтернативного лікування. У випадку коли не планується подальша вагітність, стандартне лікування не дало ефекту та немає бажання проводити гістеректомію, застосування абляції ендометрію є можливим лікувальним рішенням [10].

Відзначено, що ультразвукове дослідження (УЗД) є одним із найефективніших методів діагностики уражень тазової ділянки, який має високу чутливість (96,0 %), проте низьку специфічність (13,8 %) з огляду на ураження ендометрію [1]. Стосовно діагностики ендометріальних поліпів Г. М. Чоренька [18] зазначає, що найбільш точна їх діагностика ґрунтується на гістологічному до-

слідженні, оскільки УЗД надає лише 75,0% точності результату у жінок репродуктивного віку. Останнє зумовлено наявністю можливої супровідної патології та загальним станом порожнини матки, а також структурними особливостями ендометріальних залозистих поліпів, які щільно прилягають до ендометрію та формують ультразвукову картину потовщення стінки [10].

Переважає більшість пацієток із АМК — жінки репродуктивного віку [7], це свідчить про те, що найбільш поширеною причиною АМК в них є структурні порушення, зокрема поліпи та лейоміоми, трапляються також овуляторна дисфункція та ураження ендометрію. Серед жінок пері- та постменопаузального віку етіологічно АМК викликані переважно органічним ураженням, а саме — гіперпластичними станами чи раком ендометрію [10,19].

Частота та поширеність гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи, зокрема матки, залишаються на високому рівні [19]. Так, частота виникнення поліпів із віком має тенденцію до збільшення та становить 8–35% [2, 10]. Фактори ризику включають в себе анамнез прийому тамоксифену та естрогенів, вік, ожиріння тощо [4], хоча точний етіопатогенез невідомий, враховують ще вплив запалення та гормональні зміни. Визначено наявність рецепторів естрогенів та прогестерону в поліпах [19].

Переважає більшість поліпів має безсимптомний перебіг, проте вони маніфестують як міжменструальні кровотечі [2], що виникають у 67% випадках наявності поліпу [4]. Фізикальний огляд може не виявити особливостей, окрім випадків пролабування поліпу через цервікальний канал [2].

Ендометріальні поліпи є найчастішою причиною АМК у пре- та постменопаузальному періоді [2, 8]. Їх розглядають як можливі попередники передракової патології. Варто зазначити, що 95% поліпів доброякісні, але існує ризик малігнізації [19]. Так, дослідження ендометріальних поліпів показало частоту малігнізації до 1,7% у пременопаузальних жінок та до 5,4% — в постменопаузі [4]. Частота виникнення ендометріальних поліпів збільшується з віком пацієтки. Гістологічно такі поліпи є гіперпластичними розростаннями ендометріальних залоз із судинним ядром [8]. Застосування гістероскопічної поліпектомії щодо ендометріального поліпу, який є причиною АМК, — безпечний та точний лікувально-діагностичний метод із коротким терміном постопераційного відновлення [10]. Поряд із цим використання гормональної терапії безпосередньо пов'язане із морфофункціональною структурою ендометріального поліпозу, який, у свою чергу, може бути наслідком супровідної ендокринної патології [7].

Аденоміоз визначається як наявність ендометріальних залоз та стромы в міометрії матки із наявністю місцевої гіпертрофії чи проникнення до дна матки, що зумовлює збільшення її розміру [8]. Від 5 до 70% АМК асоційовані із адено-

міозом. Показник поширеності аденоміозу становить 20–65% та збільшується з віком [2, 4, 5], проте патогенез потребує уточнення. Важко точно оцінити поширеність захворювання, оскільки для встановлення діагнозу необхідне гістологічне підтвердження після попередньої клінічної та візуалізаційної діагностики. Факторами ризику розвитку аденоміозу вважають більше народжених дітей, пологи через кесарів розтин та переривання вагітності. Симптоматика аденоміозу включає в себе ММК із дисменореєю або хронічним боєм у тазовій ділянці, проте майже третина жінок має безсимптомний перебіг. За наявності симптомів відзначають інтенсивний біль, тривалі та рясні менструальні кровотечі [2, 4, 8]. Дослідники патогенезу аденоміозу наголошують на аномальній експресії генів, інтенсифікації ангиогенезу та проліферації, зниженні апоптозу резистентності до прогестерону, порушенні експресії цитокінів, оксидативному стресі тощо [4, 8].

Баланс нейроендокринного регулювання є вагомим чинником функціонування організму, тому будь-які зміни в цій системі впливають на репродуктивну систему, яка безпосередньо їх сприймає. Останніми роками багато фахівців вивчають роль дисгормональних процесів, зокрема захворювань ЩЗ, та їх вплив на репродуктивну систему і розвиток гіперплазій [11].

Так, вивчення патогенетичних аспектів впливу гормональної регуляції ЩЗ, змін репродуктивної функції та розвитку уражень статевих систем виявило, що дисбаланс гормонів ЩЗ може чинити пряму безпосередню дію на ендометрій. Було виявлено наявність рецепторів до тиреотропного гормону (ТТГ) та дейодинази йодтироніну в ендометрії здорової жінки [11,19]. Подальші дослідження виявили, що під дією гормонів ЩЗ відбувається активація рецепторів ТТГ в ендометрії, що направлено на підвищення секреції гормонів ЩЗ в обхід гіпоталамо-гіпофізарно-цитоподібної системи. Наявність цього механізму може означати реалізацію паракринної дії ендометрію. При цьому визначення дейодинази в ендометрії вказує на перебіг перетворення тироксину в Т3 у локальних рецепторах [11].

Протягом останніх років патологія ЩЗ займає провідні позиції у структурі ендокринної патології жінок репродуктивного віку. В популяції поширеність клінічного та субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку та протягом вагітності становить відповідно 0,3 та 4,3% [7]. За даними Abdel Hamid та співавт. [20], щороку гіпертиреоз розвивається в 0,8 випадку на 1000 жінок; частота гіпотиреозу майже в 4 рази вища та становить 3,5 випадку на 1000 жінок. Майже у 25% жінок репродуктивного віку в Україні спостерігаються порушення функції ЩЗ, що обумовлює розвиток порушень нейроендокринної та імунної регуляції [21]. За даними Silva та співавт. [11], гіпертиреоз трапляється в 1,3% жінок репродуктивного віку та пов'язаний із наявністю антитіл до рецептора

ТТГ. Найчастішою причиною виникнення дисфункції ЩЗ є автоімунне ураження, яке визнається за наявності антитиреоїдних антитіл, зокрема антитіл до тиреоїдної пероксидази чи тиреоглобуліну, що призводить до деструкції тканини власне залози [11, 22].

Збільшення частоти виникнення уражень ЩЗ корелює із віком; майже чверть жінок пременопаузального та менопаузального віку мають якусь патологію ЩЗ [23]. Вупа та співавт. [17] зазначають, що порушення менструальної функції може бути передвісником маніфестації гіпо- чи гіпертиреозу.

Загалом частота патології ЩЗ серед жінок щонайменше в 10 разів перевищує таку серед чоловіків [14, 15, 23], можливо, це пов'язано із автоімунною етіологією захворювань [11,14]. Так, антитіла до тиреоїдної пероксидази визначають у 8–14 % жінок репродуктивного віку, серед вагітних цей показник дорівнює 5,1–12,4 % [22]. Розлади менструального циклу у жінок із первинним гіпотиреозом (ПГ) сягають поширеності до 70,0 %, при цьому найбільш поширеними проявами є оліго- і гіперменорея, стійка аменорея та менорагія. Хронічна декомпенсована гіпофункція ЩЗ є причиною розвитку хронічної ановуляції та дисфункціональних маткових кровотеч. Безпосереднім наслідком хронічного дефіциту гормонів ЩЗ є розвиток вторинної гіперпролактинемії. Стосовно гіперпролактинемії Abdel Namid та співавт. [20] зазначають, що загальна поширеність стану в популяції становить 0,4 %, при цьому у жінок із АМК, аменореєю чи полікістозом яєчників – 9,0–17,0 %. Надмірна концентрація пролактину порушує регуляцію дозрівання фолікула та функцію жовтого тіла, що призводить до інгібування нормальної секреції гонадотропін-релізінг-гормону [20].

Але часто субклінічний гіпотиреоз залишається недиагностованим, оскільки має мало симптоматичних проявів, хоча його поширеність сягає 10,0 % серед жінок у популяції [12, 14, 15]. Гіпотиреоз у жінок асоційований із порушенням репродуктивної функції, ановуляцією, кістами яєчників, дисрегуляцією менструальної функції тощо [11]. Крім цього, наявність автоімунного ураження ЩЗ асоційована з розвитком ускладнень вагітності – невиношуванням, передчасним народженням тощо [11, 22]. Майже в 40,0 % випадків у жінок із вторинним невиношуванням вагітності визначають антитіла до тиреоїдної пероксидази [22]. Гіпертиреоз асоційований із розвитком первинного невиношування в 5,8 % випадках, вторинного – у 2,1 % [11].

Першочергово АМК етіологічно пов'язані переважно із дисфункцією яєчників (ДЯ) та, відповідно, гормональним дисбалансом. ДЯ може бути як первинною внаслідок патологічного процесу безпосередньо у яєчниках, так і вторинною через ендокринопатію гіпоталамусу, гіпофізу, ЩЗ тощо [14]. Менорагія найчастіше трапляється у жінок із гіпотиреозом [14, 15, 23]. Загалом порушення менструального циклу спостерігаються у 40–64 %

жінок [15], щорічно частота їх збільшується і збігається із показником виникнення уражень ЩЗ [15]. Крім цього, дисрегуляція гормональної продукції ЩЗ через порушення менструальної функції асоційована з розвитком АМК [11, 24].

Щитоподібні гормони є необхідними для нормальної роботи репродуктивної системи, оскільки безпосередньо взаємодіють зі специфічними рецепторами яєчників, матки та плаценти й відповідають за розвиток і метаболізм у цих структурах [11]. Так, спільний прямий механізм дії фолікулостимулюючого гормону, тиреотропіну та ТЗ на гранульозні клітини, зокрема їх морфологічне дозрівання та диференціацію, безпосередньо впливає на секрецію прогестерону й естрадіолу жовтим тілом [9].

Порушення менструального циклу тісно пов'язані із порушеннями функції ЩЗ, що обумовлює взаємообтяження та взаємне підвищення ризику розвитку розладів як репродуктивної, так і тиреоїдної системи [14, 19, 21, 22, 24]. Безпосередній вплив зниженої функції ЩЗ реалізується через порушення регуляції ГГЯС [25].

Дисрегуляція менструального циклу та кровотечі внаслідок порушень ЩЗ є результатом комплексних механізмів, а саме: порушеної відповіді тиреотропіну, тиреоліберин-індукції рівнів пролактину, порушення відповіді лютеїнізуючого гормону, дисбалансу периферичної конверсії андрогенів в естрогени, впливу на ліпідний спектр та коагуляцію тощо [20]. Поряд із цим прямий вплив гормонів ЩЗ реалізується за рахунок взаємодії із глобуліном, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ) [17, 20, 23]. Непрямі ефекти щитоподібних гормонів виникають через взаємодію із іншими гормонами – пролактином, естрогеном, інсуліноподібним фактором росту, гонадотропін-релізінг-гормоном тощо [11, 17, 20].

Єдність центральних механізмів регуляції гормональної функції призводить до сильного взаємозв'язку за наявності їх порушень на різному регуляторному рівні. Так, тиреоліберин, що продукується гіпофізом, стимулює продукцію як ТТГ, так і пролактину, що обумовлює зміни рівнів останнього у пацієток із гіпотиреозом. Біохімічна спорідненість статевих та щитоподібних гормонів свідчить про їх близьку взаємодію не лише на вищому регуляторному рівні, а й на етапі реалізації їх функції. Тиреотропний, хоріонічний гонадотропін, лютеїнізуючий та фолікулостимулюючий гормони мають однакову глікопротеїнову α -субодиницю, їх специфічність визначається β -субодиницею. Таким чином, індукція продукції ТТГ в печінці стимулюється естрогенами. Відповідно гіперестрогенні стани (вагітності, медикаментозна стимуляція тощо) призводять до надмірної продукції ТТГ, посилення зв'язування із вільними гормонами ЩЗ та виникнення додаткової непрямої стимуляції залози [18].

Транспорт статевих гормонів відбувається під дією ГЗСГ [11, 26]. Досліджено, що гормони ЩЗ

можуть суттєво впливати на його кількість шляхом зміни об'ємів його продукції в печінці [11]. У випадку гіпотиреозу сироваткові рівні ГЗСГ знижуються, що призводить до відповідного зниження циркулюючих зв'язаних фракцій статевих гормонів (тестостерону, естрадіолу, 5- α -дигідротестостерону тощо) та збільшення їх вільної фракції. За гіпертиреозу підвищення циркулюючих рівнів статевих гормонів супроводжується зниженими або нормальними рівнями їх незв'язаних фракцій [11, 26]. Хабрат та співавт. [26] повідомляють, що поряд зі збільшенням продукції ГЗСГ при гіпертиреозі та відповідним підвищенням концентрації статевих гормонів збільшується час їх напівжиття у крові, що зумовлює їх тривалу циркуляцію. Тиреотоксикоз також пов'язаний із підвищенням концентрацій лютеїнізуючого гормону протягом менструального циклу та пригніченням продукції прогестерону [11].

При ураженні ЩЗ визначається не лише порушення транспорту статевих гормонів, а й змінюється їх продукція, зокрема при гіпертиреозі підвищуються рівні естрогенів та тестостерону, що пов'язано із інтенсифікацією їх синтезу з андростендіону та зниженого кліренсу 17 β -естрадіолу [11]. Описаний механізм відіграє безпосередньо патогенетичну роль у розвитку порушень репродуктивної і менструальної функцій [26].

Хронічна чи тривала відсутність ефектів, які реалізуються щитоподібними гормонами, обумовлює дисрегуляцію ГГЯС, що безпосередньо виявляється у вигляді ановуляції, менструальної дисфункції, маткових кровотеч та безпліддя [14, 23]. Було визначено сильну асоціацію гіпотиреозу та безпліддя, можливим патогенетичним поясненням чого є суттєва взаємодія гормонів репродуктивної системи та ЩЗ [19, 22]. Відносний ризик автоімунного тиреоїдиту (АТ) у жінок із безпліддям майже в 2,1 разу вищий порівняно з контролем [19].

Серед патологій ЩЗ суттєво переважають АТ і гіпотиреоз. ПГ внаслідок автоімунної дисфункції ЩЗ становить майже 99% усіх випадків гіпотиреозу, причому в загальній популяції ПГ становить приблизно 4–10% із суттєвим переважанням серед жінок та людей старшого віку. У жінок старше 60 років частота цього захворювання становить майже 20% [19].

Дотепер досліджень, які розкривали б клініко-патогенетичні особливості коморбідного перебігу уражень ЩЗ та репродуктивної системи, недостатньо [21]. Точних патогенетичних механізмів взаємовпливу ЩЗ та репродуктивної системи й менструальної функції немає. Вважають, що першочергові ефекти, пов'язані із дефіцитом гормонів ЩЗ, полягають у порушенні основного обміну, тканинного дихання та активності більшості тканин [14, 16]. Серед інших пояснень взаємодії тиреоїдної системи та ГГЯС — наявність рецепторів до ТТГ та ТЗ в яєчниках [22, 26], що обумовлює наявність безпосередніх ефектів за-

значених гормонів на гормональну функцію яєчника, овуляцію та функцію жовтого тіла [22]. Із діагностичної точки зору рівні ТТГ є чутливим індикатором гіпотиреозу, оскільки підвищуються раніше, ніж спостерігається зниження циркулюючих рівнів тироксину [14].

Wang et al. [19] наголошують, що можливим патогенетичним поясненням безпліддя та гіпотиреозу може бути дисрегуляція гормональної взаємодії. Так, знижений кліренс андростендіону та естрогену поряд із посиленою ароматизацією призводять до підвищення рівнів вільних естрогенів, збільшення ТТГ — до підвищення рівнів пролактину, а дисрегуляція рівноваги гонадотропін-рилізінг-гормону затримує формування пікових концентрацій лютеїнізуючого гормону й, відповідно, функції жовтого тіла, розлади коагуляції, що обумовлює маніфестацію порушень овуляції та безпліддя у пацієнок із гіпотиреозом [19].

За даними М. Є. Яроцького та ін. [27], частота тиреопатій у структурі екстрагенітальної патології сягає 65,0%, причому первинний гіпотиреоз серед жінок пізнього репродуктивного віку поширений щонайменше в 8% осіб. У дослідженні О. М. Юзько [21] показано, що хронічні АМК визначалися у 30,0% пацієнок із гіпотиреозом, а серед еутиреоїдних жінок частіше — у 36,0% випадків. Найнижчий показник розвитку хронічних АМК спостерігався у пацієнок із гіпертиреозом — 24,0% [21].

За даними Ма [24], гіпертиреоз асоційований із вторинною аменореєю та олігоменореєю, проте гіпотиреоз пов'язаний із поліменореєю чи менорагією [15, 16]. Перебіг аменореї або олігоменореї при гіпертиреозі пропорційний ступеню тиреотоксикозу [23, 26, 28]. Частота та тяжкість перебігу порушень менструальної функції визначається в 2,5 разу частіше у жінок із дифузним токсичним зобом [26]. У свою чергу, дані Т. Г. Романенко та співавт. [25] показали, що при гіпо- та еутиреозі переважає гіпоменструальний синдром, який трапляється у 16,0 та 34,0% випадків відповідно. Поширеність гіперполіменореї за цих уражень ЩЗ становить відповідно 8,0 та 4,0%. За гіпертиреозу спостерігається кардинально протилежна картина: частота гіпоменструальних порушень становить 14,0%, коли гіперполіменорея визначається в 24,0% випадків [25].

Частота порушень менструального циклу у жінок із ПГ майже втричі перевищує відповідне значення у загальній популяції та сягає близько 70,0% [27]. Так, майже чверть пацієнок із гіпотиреозом мали порушення менструації переважно у вигляді аменореї (в групі контролю цей показник становив 8%) [13]. Т. Г. Романенко і О. І. Чайка [25] визначили певні закономірності змін гормональної регуляції: у жінок із порушеннями менструального циклу та гіпотиреозом у 68,0% випадків розвивався гіпоменструальний синдром. При цьому рівні ТТГ становили 0,34–0,45 мкМО/л. У свою чергу, за концентрацій ТТГ

від 26 до 100 мкМО/л у 76,0 % спостерігався розвиток гіперполіменореї [25]. Нормалізація рівнів тироксину призводить до нормалізації рівнів гонадотропін-рилізінг-гормону, що обумовлює нормалізацію менструальної функції та відновлює фертильність [11].

На думку М. Я. Яроцького та ін. [27], найбільш частими гінекологічними захворюваннями є різні види патології ендометрію, які в 10–25 % випадків маніфестують у вигляді маткових кровотеч. При цьому метрорагії виникають майже в 40 % жінок пізнього репродуктивного віку [27]. Варто додати, що найбільш частим симптомом, який призводить до звернення по медичну допомогу, є порушення менструального циклу [27].

Різні види гіперплазії ендометрію становлять майже 40,0 % гінекологічної патології. Поряд із цим є суттєві розбіжності у визначенні їх клініко-етіопатогенетичного значення. Першочергово вважається, що гіперпластичні процеси в ендометрії як можливі предиктори передракових станів пов'язані зі структурною зміною на клітинному рівні: стимуляцією залозистого компоненту з пригніченням обсягу стромы. Між іншим, гіперпластичні процеси ендометрію патогенетично пов'язані з гормональним дисбалансом, який зумовлює порушення диференціації ендометріальних клітин [27]. Хронічний гіпотиреоз призводить до розвитку стійких ановуляторних чи дисфункціональних маткових кровотеч [27].

Важливо зазначити, що діагностика АМК першочергово включає в себе оцінку можливої вагітності [2]. Якщо ж первинний огляд не виявив можливої причини АМК, то подальшим кроком є оцінка функції ЩЗ [2, 3]. Kundoor et al. [14] наголошують, що поширеність субклінічного гіпотиреозу велика, що актуалізує проведення діагностики ЩЗ протягом діагностики та лікування АМК. Оскільки більшість пацієнток із субклінічним гіпотиреозом має асимптоматичний перебіг [12, 14–16], тим не менш необхідною є діагностика навіть за відсутності скарг та симптомів. Установлення рівнів ТТГ, ТЗ та тироксину є надійним та чутливим біохімічним методом діагностики як маніфестного, так і субклінічного гіпотиреозу [12].

Оцінка та подальша корекція тиреоїдної функції у жінок із АМК може попередити недоцільне застосування гормональної терапії, оперативного лікування АМК [12, 20, 14]. Додатково потрібно оцінити загальний гормональний стан, зокрема рівні пролактину, естрогенів тощо [2]. Потрібно проводити оцінку наявної супровідної хронічної патології, яка може стати причиною АМК (функціональні порушення тромбоцитів, гіпотиреоз, коагулопатії, системні захворювання, ураження

ГГЯС тощо). Abdel Hamid та співавт. [20] зазначають, що, хоча в деяких локальних медичних настановах не вказано на рутинну перевірку функції ЩЗ у жінок із менорагією, практика свідчить, що 15,0–26,0 % порушень менструації безпосередньо пов'язані з дисфункцією ЩЗ.

Таким чином, АМК становлять актуальну та невідкладну проблему сучасної гінекології, тому що виникають майже в третини жінок репродуктивного віку та становлять значну частину оперативних втручань. Різноманіття видів та тяжкості клінічних проявів АМК є частою причиною призначення помилкового чи малоефективного лікування, що призводить до суттєвого збільшення потреби в хірургічній корекції та пов'язано зі значущими ризиками ускладнень. Дослідження останніх років показали зростання уражень ЩЗ, зокрема гіпотиреозу, у жінок репродуктивного віку до 25,0 %. Етіологічно збільшується частота аутоімунного ураження ЩЗ, внаслідок чого розвивається її деструкція та поглиблення патологічного процесу. З огляду на високу поширеність та роль захворювань ЩЗ в етіології АМК, необхідною є оцінка стану гормональної функції ЩЗ у комплексі лікувально-діагностичного менеджменту АМК.

За даними авторів, різні види порушень менструального циклу та АМК визначаються майже в 70,0 % жінок із ПГ, що актуалізує вивчення патогенетичної взаємодії ЩЗ та репродуктивної системи. Їх близька біохімічна спорідненість призводить до наростання дисрегуляції у випадку ураження хоча б однієї з систем, що формує порочне коло. Поряд із цим спільні механізми центральної регуляції гормонального балансу двох систем зумовлюють важливість дослідження патогенетичних механізмів, які виникають на рівні ГГЯС та гіпоталамо-гіпофізарно-щитоподібної систем.

Безпосередній вплив надлишку або дефіциту гормонів ЩЗ через специфічні рецептори в яєчниках та ендометрії формує пряму патогенетичну дію на розвиток порушень менструального циклу та, як наслідок, АМК. Реалізація ефектів ТТГ та ТЗ не лише впливає на формування й дозрівання структур репродуктивної системи на біохімічному і клітинному рівнях, а й зумовлює порушення каскаду гормональної взаємодії із пролактином, естрогенами, прогестероном, лютеїнізуючим гормоном тощо, які також є тригерами порушень менструального циклу.

З огляду на велику поширеність та роль захворювань ЩЗ в етіології АМК необхідною є оцінка стану гормональної функції ЩЗ у комплексі лікувально-діагностичного менеджменту АМК та проведення подальших досліджень із цієї проблеми.

Список літератури

1. Abnormal Uterine Bleeding / C. L. Benetti-Pinto et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2017. Vol. 39 (7). P. 358–368. doi: 10.1055/s-0037-1603807
2. Wouk N., Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women // *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 99 (7). P. 435–443.
3. Khafaga A., Goldstein S. R. Abnormal Uterine Bleeding // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2019. Vol. 46 (4). P. 595–605. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001
4. Marnach M. L., Laughlin-Tommaso S. K. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding // *Mayo Clin. Proc.* 2019. Vol. 94 (2). P. 326–335. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012
5. Whitaker L., Critchley H. O. D. Abnormal uterine bleeding // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016. Vol. 34. P. 54–65. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
6. Cheong Y., Cameron I. T., Critchley H. O. D. Abnormal uterine bleeding // *Br. Med. Bull.* 2017. Vol. 123 (1). P. 103–114. doi: 10.1093/bmb/ldx027
7. Bradley L. D., Gueye N.-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214 (1). P. 31–44. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.044
8. Bacon J. L. Abnormal uterine bleeding: current classification and clinical management // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 44 (2). P. 179–193. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.012
9. Jewson M., Purohit P., Lumsden M. A. Progesterone and abnormal uterine bleeding/menstrual disorders // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2020. Vol. 69. P. 62–73. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.004
10. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding – focus on ambulatory hysteroscopy // *Int. J. Womens Health.* 2018. Vol. 10. P. 127–136. doi: 10.2147/IJWH.S98579
11. Silva J. F., Ocarino N. M., Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction // *Biol. Reprod.* 2018. Vol. 99 (5). P. 907–921. doi: 10.1093/biolre/iox115
12. Deshmukh P. Y., Boricha B. G., Pandey A. The association of thyroid disorders with abnormal uterine bleeding // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 4 (3). P. 701–708. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20150077
13. Menstrual disorders in thyroid dysfunction / A. Verma, A. P. Kaur, H. K. Shergill, S. Kaur // *Eur. J. of Biomedical.* 2017. Vol. 4 (2). P. 197–201.
14. Kundoor R., Rani B. S. Thyroid function in abnormal uterine bleeding // *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. and Gynecol.* 2019. Vol. 8 (6). P. 2270–2274. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20192416
15. Annaldasula A., Gouroju S. Consideration of thyroid dysfunction for menstrual abnormalities in premenopausal women // *Int. J. Integrat. Med. Sci.* 2018. Vol. 5 (6). P. 650–654. doi: 10.16965/ijims.2018.116
16. Suman S., Sinha G. An analytical study to evaluate the relationship between thyroid dysfunction and abnormal uterine bleeding // *Int. J. Health and Clin. Res.* 2020. Vol. 3 (4). P. 189–191.
17. Thyroid abnormality in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding / P. Byna, S. Siddula, S. Kolli, M. V. Shaik // *Int. J. Res. Med. Sci.* 2015. Vol. 3 (11). P. 3250–3253. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20151171
18. Чорненька Г. М Морфологічна характеристика гіперпластичних процесів ендометрію за умов поліморбідності у жінок репродуктивного віку, що проживають на йододефіцитній території // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2016. № 1. С. 148–150. doi: 10.11603/24116-4944.2016.1.6034
19. Wang Y., Zhou R., Wang J. Relationship between hypothyroidism and endometrial cancer // *Aging Dis.* 2019. № 10 (1). P. 190–196. doi: 10.14336/AD.2018.0224
20. Abdel Hamid A. M. S., Borg T. F., Madkour W. A. I. Prevalence of hyperprolactinemia and thyroid disorders among patients with abnormal uterine bleeding // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2015. № 131 (3). P. 273–276. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.05.035
21. Юзько О. М. Порушення функції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та аномальними матковими кровотечами // *Клінічна та експериментальна медицина.* 2018. № 17 (3, 65). С. 109–112. doi: 10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.142
22. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: A meta-analysis / J. Xie et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2020. № 83 (6). P. e13238. doi: 10.1111/aji.13238
23. Chaudhary A., Bhatia B. K. Relationship between thyroid disorder and abnormal menstrual bleeding // *Int. J. Cur. Res. Rev.* 2021. № 13 (02). P. 29–32. doi: 10.31782/IJCRR.2021.13216
24. Ma B. J. Excessive uterine bleeding in a non-compliant patient with profound hypothyroidism: a case report and review of the literatures // *J. of Medical Cases.* 2016. № 7 (6). P. 234–238. doi: 10.14740/jmc2502w
25. Романенко Т. Г., Чайка О. І. Особливості менструальної функції у жінок з безплідністю на тлі патології щитоподібної залози // *Здоров'я жінки.* 2017. № 6. С. 40–44. doi: https://doi.org/10.15574/hw.2017.122.40
26. Аналіз клініко-анамнестичних чинників розвитку генітального ендометріозу на тлі тиреоїдної дисфункції / Б. В. Хабрат, А. Б. Хабрат, О. О. Литвак, Б. М. Лисенко // *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2018. № 3 (6). С. 167–179. doi: 10.26693/jmbs03.06.167
27. Семенюк Л. М., Литвак О. О., Наустинна Л. С., Гулявченко О. Я. Структурно-метаболичні особливості будови ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з доброякісними тиреопатіями / М. Є. Яроцький та ін. // *Ендокринологія.* 2016. № 21 (1). С. 51–56.
28. Somani S. R., Somani S. G. Study of thyroid dysfunction in premenopausal women with abnormal uterine bleeding // *Int. J. Sci. & Res.* 2015. № 4 (7). P. 487–489.

**АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ
У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(обзор литературы)**

Е. С. АЛЕКСЕЕВА, В. В. ЛАЗУРЕНКО, О. А. ЛЯЩЕНКО, Р. А. САФОНОВ,
Д. В. СТРЮКОВ, И. В. АФАНАСЬЕВ

Представлен обзор литературы за последние пять лет, отражающий проблему аномальных маточных кровотечений у гинекологических больных с патологией щитовидной железы. Большое распространение и значительная роль заболеваний щитовидной железы в этиологии таких кровотечений указывают на необходимость оценки ее состояния в комплексе лечебно-диагностического менеджмента.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, патология щитовидной железы, лечебно-диагностический менеджмент.

**ABNORMAL UTERINE BLEEDING IN WOMEN WITH THYROID GLAND PATHOLOGY
(Literature review)**

O. S. ALEKSEEVA, V. V. LAZURENKO, O. A. LIASHCHENKO, R. A. SAFONOV,
D. V. STRYUKOV, I. V. AFANASIEV

A review of the published reports over the past five years provides an insight of the problem of abnormal uterine bleeding in gynecological patients with thyroid pathology. The high prevalence and significant role of thyroid disease in etiology of such bleeding indicate the need to assess its condition in the complex of medical and diagnostic management.

Key words: abnormal uterine bleeding, pathology of thyroid gland, medical and diagnostic management.

Надійшла 18.01.2021