

ВПЛИВ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ

Ж.С. Співак,

Комунальний заклад Сумської обласної ради «Обласний перинатальний центр», м. Суми

У роботі проаналізовано дані сучасної наукової літератури відносно впливу патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію чоловіків з метою виявлення патогенетичних особливостей та пошуку ефективних шляхів лікування чоловічого безпліддя.

Ключові слова: *тиреїдна патологія, репродуктивна функція, гіпертиреїдизм, гіпотиреїдизм, субклінічний гіпотиреоз, аутоімунний тиреїдит.*

Целью настоящей работы является проведение анализа данных современной научной литературы относительно влияния патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию мужчин для выявления патогенетических особенностей мужского бесплодия.

Ключевые слова: *тиреоидная патология, репродуктивная функция, гипертиреозидизм, гипотиреозидизм, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.*

ВСТУП

Збереження здоров'я та функціональної повноцінності репродуктивної системи чоловіка належить до числа найактуальніших проблем сучасної андрології та репродуктології [1]. За останні роки проведена ціла низка епідеміологічних досліджень у США та європейських країнах, які однозначно показують збільшення за останні десятиліття у людській популяції частоти патології репродуктивної системи [2]. В Україні частота безплідних шлюбів становить 15-17%, при чому частка чоловічого фактору складає 20-50%. Це обумовлює необхідність проведення наукових досліджень, спрямованих на визначення факторів ризику виникнення порушень репродуктивної функції у чоловіків [3].

Однією з причин, яка призводить до пригнічення репродуктивної функції чоловіка, є захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) [4]. Це визначається, перш за все, широким розповсюдженням серед населення різноманітних форм зобів, гіпо- і гіпертиреозу, аутоімунних і онкологічних уражень цього органа і їх залежністю від загрозливого екологічного становища [5]. За своєю сумарною частотою в популяції ці захворювання виходять на перше місце серед ендокринної патології і часто формують клінічні прояви інших розладів, включаючи порушення репродуктивної функції [6]. Важливою проблемою є також вплив на фертильність чоловіків прихованих порушень функції ЩЗ, таких як субклінічний гіпотиреоз. Різними авторами встановлено, що частота субклінічного гіпотиреозу становить у середньому 6% загальної популяції, що у 5-6 разів перевищує поширеність явного гіпотиреозу [7].

Метою роботи є проведення аналізу даних сучасної наукової літератури стосовно впливу патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію у чоловіків для виявлення патогенетичних особливостей формування патоспермій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Багато років вплив захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) на чоловічу репродуктивну функцію вважався суперечливим [4]. Ранні роботи показували, що яєчко нечутливе до йодтиронинів. Кількість робіт, у яких

досліджувався зв'язок між чоловічою статевою функцією і патологією ЩЗ, була обмеженою, до того ж захворювання ЩЗ більш поширені у жінок. Ситуація різко змінилася в останні два десятиліття - з'явилося кілька експериментальних та клінічних досліджень, які продемонстрували важливу роль йодтиронинів у розвитку і функціонуванні яєчка.

Незважаючи на те, що вплив гіпертиреозидизму і гіпотиреозидизму на жіночу репродуктивну систему добре вивчені, кількість досліджень, які вивчають вплив порушеного тиреоїдного статусу на репродуктивну функцію чоловіків, обмежена.

Вплив тиреотоксикозу на чоловічу репродуктивну функцію вивчається у деяких дослідженнях. Вважається, що підвищена функція ЩЗ може призводити до олігоспермії, астеноспермії, ненормальної будови сперматозоїдів або казуїстичної неплідності у чоловіків [8]. Ранні клінічні спостереження описують олігоспермію і втрату рухливості сперматозоїдів у чоловіків з тиреотоксикозом [9]. В іншій роботі, у пацієнтів з підвищеною функцією ЩЗ, спостерігали зниження кількості та густини сперми, гінекомастію зі зниженим лібідо, еякуляторну недостатність [8]. Однак, лише у деяких роботах, з обмеженою кількістю пацієнтів, повідомляється про вищезазначені дані. Дослідження Krassas et al (2002), пояснює вплив гіпертиреозидного стану на сперматогенез зрушеннями концентрації фруктози, цинку та магнію у сім'яній рідині, обумовлені надлишковою кількістю тиреоїдних гормонів (ТТ) [10]. У даному дослідженні повідомлялося про сексуальну дисфункцію, яка поєднувалася зі зниженням лібідо, яка налагоджувалася після 6 місяців лікування гіпертиреозидизму.

Ерекційна дисфункція, втрата лібідо або імпотенція не є специфічними для чоловіків з порушеним тиреоїдним статусом. Загальним симптомом гіпертиреозидизму є прискорена еякуляція, пацієнти з гіпофункцією ЩЗ мають такі ускладнення, як ерекційна дисфункція, затримка еякуляції, втрата лібідо та імпотенція [10]. Carani et al. (2005) показують, що багато пацієнтів з порушеним тиреоїдним статусом, які мали сексуальну дисфункцію, можуть відновити здоров'я при нормалізації рівня ТТ [11].

Деякі опубліковані роботи свідчать про вплив гіпертиреозидного стану на якість сперми. У одній з них досліджували трьох молодих чоловіків з гіпертиреозом і знайшли, що у двох пацієнтів наявна олігоспермія зі зниженою рухомістю, а у третього була нижня межа кількості сперматозоїдів асоційована зі зниженою рухомістю [9]. Дані відхилення зберігалися і після лікування гіпертиреозидизму. У іншій роботі повідомляється про випадок олігоспермії у хворого з тиреотоксикозом [11]. Подальше лікування у цьому випадку призводило до підвищення кількості сперми.

Дослідження сперматогенної функції яєчок у 16 чоловіків з тиреотоксикозом не показало достовірного зниження густини сперми у порівнянні з контролем [13]. Однак, відсоток рухливих сперматозоїдів у чоловіків з тиреотоксикозом нижче, ніж у контрольній групі, що також узгоджується з результатами Krassas et al [10]. Крім того, інших змін спермограми, у порівнянні з контролем, не було виявлено. Через 3-6 місяців, після досягнення у еутиреоїдного стану, було проведено повторне обстеження 9 пацієнтів. Результати були подібними: відсоток рухомих сперматозоїдів у чоловіків після лікування тиреотоксикозу був нижче, ніж у контрольній групі [14]. У іншому дослідженні, де вивчався вплив підвищеної функції ЩЗ на сперматогенез у 21 пацієнта, встановлено, що ні у одного хворого параметри сім'яної рідини не були у межах норми [15]. Виявлено, що у 43% пацієнтів знижена кількість сперми, 85,7% - мали знижену рухомість сперматозоїдів, у 61,9% - спостерігались прогресуючі проблеми з рухомістю сперматозоїдів. Повторно обстежені 6 хворих, які

мали еугіреодний стан протягом 7-19 місяців. У всіх пацієнтів виявлено покращення або нормалізація сперматогенезу.

Зміни у функціонуванні яєчок при гіпертиреозі можна пояснити різними механізмами. По-перше, це зміни рівнів статевих стероїдних гормонів та гонадотропінів [16, 17]. При тиреотоксикозі у чоловіків підвищується циркулюючий рівень загального тестостерону і знижується коефіцієнт метаболічного кліренсу тестостерона. Проте, плазматичні рівні вільного тестостерона незначно відрізняються від нормальних, тоді як знижується біодоступність тестостерона [15]. Базальні рівні гонадотропінів (лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів) у відповідь на екзогенний гонадотропний рилізінг-гормон (ГнРГ) статистично достовірно зростають відносно контролю. По-друге, не було знайдено прямого впливу ТГ або тиреодстимулюючих імунoglobulinів на яєчка, пов'язаних з іншим аутоімунним механізмом, асоційованим з тиреотоксикозом.

Таким чином, можна зробити висновок, що вплив підвищеної функції ЩЗ викликає порушення параметрів спермограми, головним чином рухливості сперматозоїдів. Порушення показників сім'яної рідини покращуються або нормалізуються після досягнення пацієнтами еугіреодного стану. Відновлення показників сім'яної рідини не залежить від виду проведеного лікування, чи то були антигіреодні препарати, чи йод I^{131} [17].

Знижена функція ЩЗ має відносно більший вплив на статеву систему чоловіка. Ушкодження ЩЗ у препубертатному періоді асоціюється зі збільшенням яєчок і порушенням секреції статевих гормонів. Гіпотиреоз, який розпочався у дитячому віці, може проявлятися макроорхізмом без вірілізації, при чому патогенез цих змін невідомий. Тривало персистуючий гіпотиреоз збільшує ступінь ушкодження яєчок. При адекватній замісній терапії ТГ, хлопчики з вродженим гіпотиреозом, протягом пубертатну зростають відповідно віку [16]. Морфологічні зміни, які спостерігаються в яєчках юнаків та дорослих чоловіків з хронічним нелікованим гіпотиреозом, за результатами різних авторів суперечливі. За одними даними, при дослідженні 5 пацієнтів з гіпотиреозом показано, що кількість сперми не зменшується, за іншими даними, при біопсії яєчок знаходять ушкодження структури і функції цього органа у препубертатних та дорослих пацієнтів з гіпотиреозом [18, 19]. У препубертатних яєчках на фоні гіпотиреозу може переважати тубулярний компонент з раннім початком сперматогенезу без підвищення кількості клітин Лейдига. У зрілих яєчках розвивається фіброз і гіаліноз стінок каналців, проліферація фіброblastів, перитубулярний та інтерстиціальний фіброз із рідкими клітинами Лейдига, зменшенням просвіту каналців, набряком інтерстицію і огрубінням каналцевої базальної мембрани [4].

Потенціальний вплив ТГ на сперматогенез ссавців розглядається у декількох роботах. При вивченні сперматогенезу в 10 пацієнтів, які лікувалися від гіпотиреозу, помітних змін у спермограмі після припинення замісної гормональної терапії не відмічалось, однак спостерігається деяке зниження рухомості сперматозоїдів [20]. Вірогідно, постпубертатний гіпотиреоз не спричинює багатьох порушень складу та функціональних характеристик сперми. Наприклад, було знайдено позитивний зв'язок між рівнем вільного Т4 і концентрацією сперматозоїдів у групі 388 чоловіків з середнім віком $36 \pm 5,4$ років [21].

Проблема субклінічного гіпотиреозу виникла упродовж останніх десятиліть, коли у клінічній практиці з'явилась можливість визначати у плазмі крові рівень ТТГ та тиреодних гормонів [22]. Під субклінічним гіпотиреозом розуміють клінічний синдром, який характеризується підвищенням рівня ТТГ при нормальних показниках гормонів ЩЗ. Різними авторами встановлено, що частота субклінічного гіпотиреозу складає у середньому 6% усієї популяції, у 5-6 разів перевищуючи поширеність

явного гіпотиреозу [7]. Про важливість проблеми субклінічного гіпотиреозу свідчить той факт, що у Міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду ця нозологія була виділена в окрему рубрику. Лише поодинокі наукові роботи присвячені впливу субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію, при чому більшість з них досліджують вплив на репродуктивну сферу жінок. Так, було показано, що субклінічний гіпотиреоз призводить до нерегулярного менструального циклу шляхом порушення лютеїнової фази, а циркулюючі антитиреоїдні антитіла підвищують частоту спонтанних абортів [23]. У дослідженні впливу прихованого порушення функції ЩЗ на репродуктивну функцію чоловіків було виявлено, що латентний або субклінічний гіпотиреоз діагностувався у 3% - 11,5% безплідних чоловіків, але достовірного зв'язку між ураженням ЩЗ і параметрами спермограми не було знайдено [24]. У пізнішому дослідженні цих же авторів повідомлялося, що субклінічний гіпотиреоз у безплідних чоловіків виявлявся лише зрідка і впливу на сперматогенну функцію не здійснював [25]. З іншого боку, нещодавнє дослідження показує зниження сироваткового рівня андрогенів у чоловіків з субклінічним гіпотиреозом (ТТГ <10 ммоль/л), а також зрушення гормональних рівнів естрадіолу, пролактину і попередників прогестерону [26]. Автори роботи вказують на кореляцію між субклінічним гіпотиреозом і гіпоандрогенемією та пропонують враховувати недостатність андрогенів у лікувальному менеджменті зниження функції ЩЗ.

Приймаючи до уваги залежність процесів сперматогенезу від рівня тиреоїдних гормонів у крові, про шкоду, яка заподіюється репродуктивному потенціалу нації патологією ЩЗ, можна лише здогадуватися.

Значну частину тиреоїдної патології складають аутоімунні ушкодження ЩЗ. У чоловіків репродуктивного віку (20-40 років) з явищами аутоімунного ушкодження ЩЗ в 7% спостерігаються антитіла проти тиреопероксидази (ТРО-Ab) і в 5% антитіла проти тиреоглобуліну [23]. Кількість робіт, які досліджують вплив аутоімунного тиреоїдиту на репродуктивну функцію чоловіків, невелика. Так, у дослідженні на 305 пацієнтах було помічено кореляцію між підвищеною кількістю антитіл проти тиреопероксидази (ТРО-Ab) та панзооспермією та астенозооспермією [25]. Проте, у іншому дослідженні групи чоловіків зі зниженою фертильністю залежності між аутоімунним ушкодженням ЩЗ і результатами спермограми не було знайдено – лише у двох випадках виявилась асоціація між антитиреоїдними та антиспермальними антитілами [27]. У іншій роботі припускається зв'язок між аутоімунним тиреоїдитом та іншими органоспецифічними антитілами з загальною імунною дизрегуляцією [28]. У більш ранньому дослідженні описується клінічний випадок поєднання аутоімунного тиреоїдиту та макроорхізму з фіброзом паренхіми яєчок [29].

ВИСНОВКИ

Отже, ТГ у значній мірі впливають на сперматогенез, рухливість сперматозоїдів та загальну фертильність. Таким чином, численні літературні джерела свідчать, що прямий і непрямий вплив функції ЩЗ на репродуктивну функцію є різноманітним і важливим. Особливо важливо те, що тиреоїдна патологія часто є не діагностованою, і, як наслідок, нелікованою, завдаючи значної шкоди репродуктивному потенціалу нації. Тому метою нашої подальшої роботи будуть клінічні дослідження впливу порушеної функції ЩЗ на фертильність чоловіків.

SUMMARY

THE INFLUENCE OF PATHOLOGY OF THYROID GLAND ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF MEN

Z.S. Spivak,

Endocrinological Regional Center for Family Planning, Sumy

The influence of thyroid pathology on reproductive function of man is a matter of study of the paper. The author analyses an ample quantity of literature on pathogenetic peculiarities of therapy of male infertility.

Key words: thyroid pathology, reproductive function, influence, hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Люлько О.В. Стан сперматогенної та гормональної функції яєчок у чоловіків з варикоцеле до і після оперативного втручання / О.В.Люлько, В.П.Стусь // Урологія. – 2002. - №4. – С.69-71.
2. Гончаров В.И. Эндокринные дизрапторы и репродуктивное здоровье / В.И. Гончаров // Пробл. эндокринологии. - 2002. -Т. 48, № 6. - С. 23-8.
3. Чистякова Е.С. Вплив стресу на чоловічі статеві клітини різних стадій розвинення та їх запліднювальну здатність / Е.С.Чистякова, В.М.Золотухіна // Проблеми ендокринної патології. – 2007. - №1. – С.63-69.
4. Wagner M.S. The role of thyroid hormone in testicular development and function / M.S.Wagner, S.M.Wajner, A.L.Maia // J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 199 (3). – P.351-65.
5. Lichiardopol C. The thyroid and autoimmunity / C. Lichiardopol, M. Mota // Rom. J. Intern. Med. – 2009. – Vol.47(3). – P.207-15.
6. Krassas G.E. Male reproductive function in relation with thyroid alterations / Krassas G.E. & Pontikides N. // Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol.18. – P.183-195.
7. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the USA population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey / J.G.Hollowell, N.W. Staeling, W.D. Flanders [et al] // J. of Clin. Endocrinol. and Metab. – 2002. – Vol. 87. – P.489-499.
8. Krassas G.E. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? / Krassas G.E., Tziomalos K., Papadopoulou F. J. // Clin Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P.1815-9.
9. Maeker J.D. Relationships between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic / Maeker J.D., Godfrey-Bailey L., Hauser R. // J. Androl.– 2007.– Vol. 28(3). – P.397-406.
10. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males / Krassas G.E., Pontikides N., Deligianni V. [et al] // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2002. – Vol.87. – P.3667-71.
11. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients / Carani C., Isidori A.M., Granata A. [et al] // J. Clin. Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol.90 – P.6472-6479.
12. Sussman E.R. Hormonal Evaluation of the Infertile Male: Has It Evolved? / E.R.Sussman, A. Chudnowski, C.S. Niederberger [et al] // Urologic Clinics of North America. – 2008. – Vol. 35, No. 2. – P. 233-8.
13. Weetman A.P. Graves' disease. / A. P. Weetman. // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, No.17. – P.1236-1248.
14. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males / M. Abalovich, O. Levalle, R. Hermes [et al] //Thyroid. – 1999. – Vol. 9. - P. 857-863.
15. Changes in sex steroid and gonadotrophin concentrations during treatment of Graves' thyrotoxicosis in males / J.P Monson, A. Barge, J. Chowns [et al] // Ann. Clin. Biochem.– 1988. – Vol. 25. – P.330-331.
16. Foote R. H. Effect of High-Dose Liothyronine on Semen Quality and Recovery Following Withdrawal / R.H. Foote // J. of Andrology. – 2002. – Vol.23, No. 6. – P. 339-344.
17. Hormonal profile of men investigated for infertility at the University of Maiduguri in northern Nigeria / [A.D. Geidam, K. D. T. Yawe, A.E.A. Adebayo, A. Idrisa] // Singapore med J. – 2008. – Vol. 49, No. 7. – P.538-9.
18. Sahoo D.K. Hypothyroidism impairs antioxidant defence system and testicular physiology during development and maturation / D.K. Sahoo, A. Roy, S. Bhanja // General and Comparative Endocrinology. – 2008. – Vol. 156. – P.63-70.
19. Nakao N. Thyroid hormones and seasonal reproductive neuroendocrine interactions / N. Nakao, H. Ono, T.Yoshimura // Society of reproduction and fertility. – 2008. – Vol. 136. – P. 1-8.
20. Mendis-Handagama S.M. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis / Mendis-Handagama S.M & Siril Ariyaratne H.B. // Indian Journal of Experimental Biology. – 2005. – Vol. 43. – P.939-962.

21. Corrales Hernandez J.J. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis / J.J. Corrales Hernandez, J.M. Miralles Garcia, L.C. Garcia Diez // Archives of Andrology. – 1990. – Vol.25. – P.21–27.
22. Гаврилюк В.М. Вплив терапії L-тироксином на показники ліпідного обміну у хворих на субклінічний гіпотиреоз / В.М.Гаврилюк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2001. – Вип. 16. – С.20-23.
23. Ludwig M. Schilddrüse bei unerfülltem Kinderwunsch in Schwangerschaft und Stillzeit / M. Ludwig, H.M. Schulte // Gynäkologische Endokrinologie. – 2005. – Vol. 3 – P.45–54.
24. Trummer H. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males / Trummer H., Ramschak-Schwarzer S., Haas J // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76(2). – P.254-7.
25. Value of intensive thyroid assessment in male infertility / Trummer H., Ramschak-Schwarzer S, Haas J. [et al] // Acta Med Austriaca. – 2003. - 30(4):103-4.
26. Kumar A. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men / A. Kumar, Chaturvedi P.K, Mohanty B.P // Int J. Androl. – 2007. – Vol.30 (1). P.14-20.
27. Poppe K. Is systematic screening for thyroid disorders indicated in subfertile men? / Poppe K., Glinoeer D., Tournaye H. // Eur. J. Endocrinol. – 2006. – Vol.154, No.3. – P. 363-6.
28. Lichiardopol C. The thyroid and autoimmunity / C. Lichiardopol, M. Mota // Rom. J. Intern. Med. – 2009. – Vol.47 (3). – P.207-15.
29. Macroorchidism and testicular fibrosis associated with autoimmune thyroiditis / Hoffman W.H, Kovacs K.T, Gala R.R // J. Endocrinol. Invest. – 1991. – Vol. 14(7). – P.609-16

Надійшла до редакції 8 грудня 2010 р.