

УДК 618.177

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В РЕГИОНЕ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Т.А. Назаренко, Д.А. Ходжамурадова, С. Хайридинова, А.В. Гулин

Ключевые слова: гиперпролактинемия; женское бесплодие; микроаденома гипофиза; йод-дефицитные заболевания; репродуктивная система; галакторея.

Галакторея, развившаяся на фоне нормопролактинемии и гиперпролактинемии, обусловленная дисфункцией щитовидной железы, на начальном этапе лечения корректируется йодсодержащими и тиреоидными препаратами без назначения специфической терапии агонистами дофамина. Сочетанная терапия с пролактинснижающими препаратами в течение 3–6 мес. привели к восстановлению регулярного менструального цикла и овуляции у 84,3 % пациенток, беременность наступила у 78,8 % из общего числа больных.

Нарушения тиреоидной и яичниковой систем, этиопатогенез которых тесно связан с гипоталамо-гипофизарной системой, являются ведущими в развитии эндокринного бесплодия у женщин. Эндокринное бесплодие (гиперпролактинемия, гиперандрогенемия, хроническая ановуляция неясного генеза) в 46,1 % случаев сопровождается патологией щитовидной железы, при этом гипотиреоз наблюдается в 2,5 раза чаще, чем гипертиреоз. Нарушение центральной моноаминергической регуляции, лежащей в основе гиперпролактинемии, приводит к одновременному вовлечению в патологический процесс гипофизарно-тиреоидной системы. Гипофункция щитовидной железы при гиперпролактинемии имеет место в 45,5 % наблюдений, гиперфункции – в 11,3 %. В патогенезе хронической ановуляции неясного генеза в 30 % случаев ведущая роль принадлежит дисфункции щитовидной железы. Различные типы ановуляторных нарушений менструального цикла характеризуются определенными гормональными сдвигами: аменорея чаще наблюдается при гипотиреозе и гиперпролактинемии; олигоменорея – при гипертиреозе и гиперандрогенемии. Регулярный менструальный цикл в равной мере встречается при рассмотренных формах эндокринного бесплодия и более характерен для эутиреоидного состояния щитовидной железы [1–5].

По данным авторов, значительное снижение концентрации эстрогенов и прогестерона в условиях гиперпролактинемии и длительно нелеченный гипотиреоз приводит к возникновению пролактинсекретирующих аденом гипофиза [6–7]. Гипотиреоз является пусковым механизмом развития этого заболевания, вызывающим избыточную секрецию тиротропина, а последний приводит к гиперстимуляции лактотрофов и гиперпролактинемии, которая тормозит цикличность продукции гонадотропных гормонов, вызывая галакторею и аменорею [1–2, 8–9].

В Республике Таджикистан, начиная с конца 1980-х гг., отмечается рост йод-дефицитных заболеваний, переросший в 1990-е гг. в очаг эндемии. Среди эндокринной патологии на сегодняшний день лидирует эндеми-

ческий зоб. Количество населения, пораженное зобом, составляет более 60 %, из которых 1,4 млн составляют женщины фертильного возраста. Правительством Республики Таджикистан была разработана Национальная программа борьбы с йод-дефицитными заболеваниями на период 1997–2001 гг. В рамках этой программы намечено было охватить не менее 75 % населения, более 90 % домашних хозяйств обеспечить качественной йодированной солью, ликвидировать йод-дефицитные нарушения у жителей республики к 2000 г. В настоящее время в Республике Таджикистан имеются разрозненные (отдельные) научные исследования, посвященные изучению влияния *йод-дефицитных заболеваний* (ЙДЗ) на репродуктивное здоровье женщин [10]. Однако фундаментального исследования с использованием современных диагностических и терапевтических возможностей не проведено. Дополнительной мерой в плане устранения патологии явилось принятие Закона о йодировании соли (2002 г). Указанные мероприятия способствовали ослаблению проблемы ЙДЗ в республике, но напряженность в отдельных ее регионах сохранилась.

Учитывая распространенность ЙДЗ в республике, представляется актуальным изучение репродуктивной системы у бесплодных женщин с гиперпролактинемией.

Целью исследования было изучение особенности терапии гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в регионе йодной недостаточности.

Всего обследовано и подвергнуто лечению 236 женщин с гиперпролактинемией, живущих в бесплодном браке, в отделении гинекологической эндокринологии Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии (ТНИИ АГиП).

Критериями отбора больных с патологией репродуктивной системы послужили фертильный возраст супругов, длительность бесплодия свыше одного года, продолжительность безуспешного лечения в территориальных стационарах по месту жительства.

Комплексное обследование включало в себя клинико-лабораторное, эндоскопическое (гистероскопия,

хромосальпингоскопия, лапароскопия) и морфологическое исследование с оценкой состояния молочных желез и гинекологического статуса; консультацию андролога (оценка фертильности спермы супруга); определение концентрации йода в разовой порции мочи у женщин; гормональный скрининг; эхографические методы исследования матки и яичников (мониторинг фолликул), щитовидной и молочной железы; тиреоэхографию, а также магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Основными жалобами обследованных больных были нарушения менструального цикла, гиперпролактинемия и бесплодие. Средний возраст больных составил $23,47 \pm 0,36$ лет. В основном страдали бесплодием в раннем и активном (от 15 до 29 лет) репродуктивном возрасте (69,1 %).

Среди женщин, обратившихся по поводу бесплодия, ИДЗ различной степени выраженности обнаружены у 64,4 % больных. Уровень йодурии 80,9 мкг/л был выявлен в 56,8 % случаев.

Из 236 больных с гиперпролактинемией у 175 (74,2 %) была диагностирована функциональная гиперпролактинемия и у 61 (25,9 %) пациентки – микроаденома гипофиза. Следует отметить, что среди наблюдаемого контингента не было женщин, имеющих макроаденому и неврологическую симптоматику. Все пациентки имели заключение невропатолога о возможности проведения консервативного лечения, беременности и родов.

Средняя длительность бесплодия обследованных пациенток составила $5,11 \pm 0,15$ лет. Средний возраст наступления менархе составил $14,25 \pm 0,49$ лет. Позднее наступление менархе в возрасте 16 лет отмечено у двух пациенток. Первичным бесплодием страдали 144 (61,0 %) больных, вторичным – 92 (38,98 %). У 55 женщин в анамнезе имеются указания на ранние и поздние выкидыши. Неразвивающаяся беременность и мертворождение наблюдались у 37 женщин.

Галакторея первой (+) степени была отмечена у 131 женщины, второй (++) степени – у 39, третьей степени – у 4 пациенток. Отсутствие выделений из молочных желез было констатировано у 62 больных.

Нами не предусматривалось проведение дифференциальной диагностики между функциональной гиперпролактинемией и пролактиномой гипофиза у больных с аменореей. Это обстоятельство обусловлено появлением современных методов диагностики (компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)), позволяющих точно диагностировать опухоли гипофиза на ранних стадиях заболевания.

Небольшие микроаденомы были выявлены у 61 больной на МРТ и КТ. При этом сагиттальный размер турецкого седла составил $12,2 \pm 0,8$ мм, вертикальный – $11,0 \pm 0,6$ мм.

На рис. 1, 2 показаны II–III степени увеличения щитовидной железы у женщин с бесплодием.

Клиническими ее характеристиками явились следующие признаки: олигоменорея и ановуляция – у 62,3 % пациенток; НЛФ при регулярном ритме менструации – у 13,1 %; вторичная аменорея – у 25,1 %; галакторея – у 68,6 % больных.

При гормональном исследовании уровень ПРЛ в плазме крови у этих больных составил $2452 \pm 48,4$ мМЕ/л.



Рис. 1. Больная 24 г., узловой зоб



Рис. 2. Больная 26 г., диффузный зоб III степени

Нормальные показатели гирсутного числа отмечены у 193 женщин с гиперпролактинемией. У 43 (18,2 %) женщин данный показатель превышал 12 баллов и составил в среднем $17,45 \pm 1,12$ баллов. Уровень 17-ОКС и кортизола в крови у обследованных больных был в пределах нормы.

Анализ весо-ростовых показателей у 106 (46,2 %) женщин выявил их нормальное соотношение, у 75 (31,8 %) – избыточный вес, а 55 (23,3 %) пациенток имели ожирение.

При гинекологическом осмотре и ультразвуковом исследовании пациенток с гипогонадотропной аменореей у 49,6 % были обнаружены гипоплазия матки и достоверное

($P < 0,05$) снижение числа антральных фолликулов ($5,1 \pm 1,0$) по сравнению с женщинами контрольной группы ($7,1 \pm 1,6$). Первые признаки развивающегося фолликула при его мониторинге у 83 % больных обнаружены на 8-й день менструального цикла, у 18,4 % – на 9–10-й день менструального цикла. Преовуляторный период составил 14–18 дней. Размеры доминантного фолликула в преовуляторном периоде составили 14–16 мм, но в этом периоде не наблюдалось исчезновения фолликула, а происходило постепенное его сморщивание с последующей атрезией. Выявленная эхографическая картина подтверждала признаки атрезии фолликулов.

Базальная температура у 35 больных была монофазной, с укорочением лютеиновой фазы цикла. Незначительная разница колебаний базальной температуры между первой и второй фазами цикла (в пределах $36,5$ – $36,8^\circ$) составляла менее $0,3^\circ$. Продолжительность лютеиновой фазы у всех больных была укороченной и находилась в пределах $5,8 \pm 1,3$ дней. Показатели симптома зрачка (СЗ) и натяжения растяжения слизи (НРС) в динамике менструального цикла ко дню овуляции нарастали до двух-трех баллов.

Из 61 больной с микроаденомой гипофиза нарушения репродуктивной системы проявлялись в виде вторичной аменореи у 43 (70,5 %) больных, первичной аменореи – у 10 (16,4 %), олигоменореи – у 16 (26,2 %) и галактореи – у 47 (77,0 %) больных.

При гормональном исследовании концентрация пролактина в плазме крови составила $4412 \pm 31,1$ МЕ/л.

Патология со стороны щитовидной железы проявлялась в виде эутиреоидного состояния, субклинического и клинического гипотиреоза. При этом в ряде случаев пациентки имели различные нарушения менструального цикла на фоне ЙДЗ. Узловая форма зоба выявлена в 14 % случаев, во всех остальных случаях отмечалась диффузная ее форма.

Эутиреоидный зоб был выявлен у 137 пациенток, что составило 58,1 % от общего количества обследованных больных с бесплодием. У большинства из них диагностирован ановуляторный цикл с регулярным ритмом менструального цикла, и только у 1,9 % пациенток – гипоолигоменорея.

Субклинический гипотиреоз был констатирован у 57 (24,2 %) больных с бесплодием. В этой группе больных гипоолигоменорея встречалась в 4 раза чаще по сравнению с больными, имеющими эутиреоидный зоб.

В группе больных с манифестным гипотиреозом у 18 (7,6 %) диагностировано нарушение менструального цикла в виде первичной и вторичной аменореи.

Женщины с регулярным ритмом менструального цикла на фоне эндемического зоба страдали бесплодием в раннем репродуктивном возрасте (от 19 до 29 лет). У обследованных женщин с ановуляторным менструальным циклом отмечается отсутствие циклической продукции гонадотропных гормонов, при этом базальный уровень концентрации ФСГ в пределах нормы. В результате недостаточности ЛГ в овуляторный пик и отсутствия овуляции не происходит достаточного выброса прогестерона во вторую фазу цикла.

При тиреоэхографии отмечается отклонение размеров щитовидной железы от соответствующих размеров верхней границы нормы. По данным Hegedusetal [11], у женщин репродуктивного возраста размеры щитовид-

ной железы не должны превышать объема 18 мл. В данной клинической группе средний объем щитовидной железы составил $19,3 \pm 0,79$ мл. Градиент различий объема щитовидной железы у женщин данной группы превышал верхнюю границу нормы и составил от 0,5 до 1,1 мл. Эти данные подтверждают клинические находки, свидетельствующие о преобладании гиперплазии первой степени у женщин с сохраненным ритмом менструального цикла.

Уровень гонадотропных гормонов (ФСГ – $5,47 \pm 1,38$ МЕ/л; ЛГ – $6,44 \pm 0,53$ МЕ/л) у женщин с бесплодием находился в пределах нормы, но овуляторный пик (ЛГ – $9,21 \pm 1,43$ МЕ/л) у обследуемых групп был значительно снижен ($P < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Уровень эстрадиола также достоверно ($P < 0,05$) был низким во все фазы менструального цикла по сравнению с контрольными показателями. Такая же тенденция отмечалась по результатам концентрации прогестерона, уровень которого в 2,8 раз был ниже в фазу желтого тела по сравнению с нормальными значениями.

У больных с бесплодием на фоне эутиреоидного состояния отмечалось преобладание I степени увеличения щитовидной железы в 4 раза над II степенью.

Гормональные исследования показали, что у женщин с регулярным ритмом менструального цикла в 40,6 % случаев отмечался в пределах нормы уровень ТТГ ($2,45 \pm 0,23$ мМЕ/л) и на границе нормы концентрация T_4 ($101,2 \pm 2,1$ нмоль/л).

Все эти пациентки не имели других причин бесплодия, что обусловило возможность сформировать концепцию лечения этой группы больных, базирующуюся на последовательном осуществлении *следующих основных этапов*:

- компенсация функции щитовидной железы;
- компенсация гиперпролактинемии;
- компенсация дефицита половых стероидов;
- стимуляция яичников при сохраняющейся ановуляции с целью достижения беременности.

В основу лечения положено, в первую очередь, назначение средств, направленных на устранение факторов недостаточности йода, явившихся ведущей причиной развития йод-дефицитных заболеваний, способствующих нарушению менструальной и репродуктивной функции. С целью уменьшения дефицита йода в пище населения проведены мероприятия, направленные на качественное улучшение способов популяционной профилактики эндемического зоба, заключающихся в регулярном приеме йодированной соли (согласно решению Национальной программы по борьбе с йод-дефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан 1997–2001 гг.). В настоящее время в республике проводится мониторинг качества йодированной соли с оценкой количественного содержания в нем йода, воздействия его на организм человека, в первую очередь детей и женщин репродуктивного возраста.

При назначении терапии и определении длительности лечения мы руководствовались многими критериями, наиболее важными из которых были функциональное состояние щитовидной железы, формы нарушения менструального цикла, длительность бесплодия и гиперпролактинемии.

В основу лечения положено назначение продуктов, насыщенных йодом: йодированная соль, масло, мор-

ская капуста, рыба, хурма, орехи и т. д. На начальном этапе лечения женщинам назначалась терапия йодистыми препаратами: йодид калия – 100–200 мкг в течение 3–6 месяцев, с последующим включением тиреоидных препаратов (левотироксин и дифференцировано малые дозы мерказолила в течение 3–6 месяцев) в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

Длительность заместительной терапии йодистыми и тиреоидными препаратами зависела от степени выраженности, тяжести и формы нарушения функции щитовидной железы.

Критериями оценки эффективности лечения явились: устранение клинических симптомов дисфункции щитовидной железы; пальпаторное и тиреоэхографическое уменьшение размеров и объема щитовидной железы; нормализация уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой системы; клиническая оценка менструальной функции; исчезновение галактореи; восстановление овуляции; частота наступления беременности.

Больным назначали терапию, направленную на коррекцию дисфункции тиреоидной системы в качестве основного патогенетического лечения. Йодистые препараты назначали из расчета 150–200 мкг в день ежедневно в течение не менее 3 мес., при отсутствии должного терапевтического эффекта назначался левотироксин в дозе 50, 100 мкг ежедневно в течение 3–6 месяцев.

При динамическом наблюдении в группе пациенток с эутиреоидным зобом отмечено уменьшение пальпаторно определяемых размеров и тиреоэхографических данных объема щитовидной железы в пределах, близких к контрольным величинам. В конце лечения у 89,4 % пациенток объем щитовидной железы составил $18,7 \pm 1,2$ мл, уровень ТТГ колебался в пределах $2,14 \pm 0,18$ мМЕ/л. У 78,8 % больных установлено восстановление овуляторного менструального цикла, подтвержденного ТФД и мониторингом фолликулов.

Таким образом, лечение пролактинснижающими препаратами в течение 3–6 месяцев привело к восстановлению регулярного менструального цикла и овуляции у 84,3 % пациенток, из них беременность наступила у 78,8 %. Для повышения возможности забеременеть 22 % женщин при компенсации гиперпролактинемии провели стимуляцию яичников, при этом у 81 % из них отмечился положительный эффект от проведенной терапии. У больных с микроаденомой гипофиза применение пролактинснижающих препаратов (достинекс по схеме) привело к восстановлению регулярного, овуля-

торного менструального цикла и наступлению беременности у 32,3 % больных. Дополнительное использование индукторов овуляции при компенсации гиперпролактинемии обеспечило наступление беременности еще у 14,8 % пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак // Современные подходы к диагностике и лечению. 2010. С. 774.
2. Перминова С.Г. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Проблемы репродукции. 2006. Т. 12. № 1. С. 70–77.
3. Романцова Т.И., Мельниченко Г.А., Пивоварова С.В., Жукова Э.В., Зиновьева Т.В., Проскурина И.А. Восстановление репродуктивной функции при гиперпролактинемическом гипогонадизме // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 36–38.
4. Мельниченко Г.А., Павлова М.Г., Бобров А.Е., Романцова Т.И., Белянчикова М.А., Пятицкий Н.Ю., Самсонова Л.С. Клиническое состояние и поведение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом на фоне терапии селективными агонистами дофамина // Проблемы эндокринологии. 2000. № 1. С. 30–41.
5. Тишова Ю.А. Гиперпролактинемия и сперматогенез // Проблемы репродукции. 2006. Т. 12. № 5. С. 60–64.
6. Klibanski A. Prolactinomas // N. Engl. J. Med. 2010. V. 362. № 13. P. 1219–1226.
7. Schlechte J.A. Prolactinoma // N. Engl. J. Med. 2003. V. 349. № 21. P. 2035–2041.
8. Sankar R., Pulger T., Rai B., Gomathi S., Pandav C.S. Thyroid function in a goitre endemic // J. Assos. Physicians. India. 1995. V. 43 (11). P. 751–753.
9. Сухих Г.Т., Адамян Л.В. Репродуктивное здоровье семьи // Проблемы репродукции. 2008. Спец. выпуск. С. 1–10.
10. Анварова Ш.С. Национальная программа борьбы с йоддефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан на 1997–2001. Душанбе, 1997. С. 62.
11. Hegedus L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease // Dan. Med. Bull. 1990. V. 37 (3). P. 249–63.

Поступила в редакцию 25 сентября 2012 г.

Nazarenko T.A., Khodzhamuradova D.A., Khairidinova S., Guln A.V. TREATMENT OF HAPERPROLACTINEMIA OF WOMEN WITH INFERTILITY IN REGIONS WITH IODINE DEFICIENCY

Galactorrhea developed on a background of normal or high level of Prolactin which was due to thyroid glands dysfunction on the beginning stage of therapy were corrected by administration of iodine containing and thyroid medicine without therapy by Dofamin agonists. The combined therapy with Prolactin containing medicine in 3–6 months brought to the restoration of menstrual cycle and normal ovulation on 84.3 % patients, pregnancy was developed on 78.8 % women.

Key words: hyperprolactinemia; women infertility; microadenoma of hypophysis; iodine deficiency diseases; reproductive system; galactorrhea.