

УДК 615.281.8.03:616-053.2(584.5)

Д.А.Ходжамуродова, С.С.Хайридинова

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОКРИННЫХ ФОРМ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

*Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии
Министерства здравоохранения Республики Таджикистан*

(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан М.Ф.Додхоевой 09.01.2012 г.)

В статье рассматриваются вопросы применения комплексной патогенетической терапии, которую получили 818 женщин с эндокринной формой бесплодия. В результате проведённой терапии восстановление овуляторного менструального цикла отмечено у 81.5% женщин, беременность наступила в 61.1% случаев от общего числа женщин с эндокринной формой бесплодия. Результаты лечения зависели от репродуктивного возраста женщин, длительности анамнеза заболевания, продолжительности бесплодия, от уровня поражения и глубины нарушения репродуктивной системы и своевременной патогенетической терапии.

Ключевые слова: *репродуктивная система – длительность бесплодия – олигоовуляция – недостаточность лютеиновой фазы – женское бесплодие – йоддефицитные заболевания.*

Всемирная организация здравоохранения определяет бесплодие как болезнь, поэтому бесплодные супружеские пары имеют право на лечение с использованием всех средств, доступных современной репродуктивной медицине [1].

Частота бесплодных браков во многих странах мира не имеет тенденции к снижению. Так, в России и США эта цифра составляет 8-15%, в Европе – приблизительно 10 %, в Канаде – 17%, в Иране – 8%, в Казахстане – около 15% [2-6].

По данным авторов, с увеличением возраста отмечается снижение фертильности, которое начинается с 32 лет и драматически падает в возрасте 37 лет. Естественный месячный уровень оплодотворения составляет около 25% в возрасте между 20 и 30 годами и уменьшается до 10% в возрасте свыше 35 лет. С возрастом увеличивается ожирение, присоединяются соматические и гинекологические заболевания, что способствует бесплодию и невынашиванию беременности. Диагностика и лечение бесплодия должно быть начато как можно раньше, особенно у женщин в возрасте 35 лет и выше. Информация об овариальных данных очень важна для пациентов и для выбора тактики лечения больной [7-10].

Одним из пусковых факторов для развития нарушений репродуктивной функции у пациентов является дефицит йода в организме, который на определённой стадии развития заболевания приводит к срыву циклической деятельности обеих систем – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой [11,12].

В основу лечения положено в первую очередь назначение средств, направленных на устранение факторов недостаточности йода, явившихся ведущей причиной развития йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) и его основного маркера – эндемического зоба, с последующими клиническими прояв-

лениями нарушения менструальной и репродуктивной функции. С этой целью проведены мероприятия, направленные на качественное улучшение способов популяционной профилактики эндемического зоба, заключающиеся в регулярном приёме йодированной соли, вырабатываемой на заводах республики с использованием йодата калия (согласно решению Национальной программы по борьбе с йоддефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан 1997-2001 гг.). В настоящее время в республике проводится мониторинг качества йодированной соли с оценкой количественного содержания в ней йода, воздействия 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 и основного заболевания [13-16].

Целью настоящей работы явилась разработка направленного на лечение больных с бесплодием дифференцированного подхода к патогенетической терапии, которая должна предусматривать одновременную коррекцию нарушений деятельности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой системы в различных функциональных состояниях и стадиях развития заболевания.

Методы исследования

В отделении гинекологической эндокринологии клиники Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии всего обследовано и пролечено 1278 больных с бесплодием, из них у 818 пациенток выявлено бесплодие эндокринного генеза.

Проведены следующие методы исследования: беседа с супружескими парами, общий и гинекологический осмотр, отбор больных на оперативное лечение, оценка фертильности супруга (консультация андролога), исследование липидного спектра крови (ОХ, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), концентрация ИРИ, глюкозы в сыворотке крови натощак, через 1 и 2 ч в процессе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) по показаниям, ультразвуковое исследование органов малого таза (мониторинг фолликулов, диагностическая и лечебная гистероскопия, лапароскопия), патоморфологическое исследование и магнитно-резонансная томография (по показаниям).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток составил 24.3 ± 0.1 года. В основном страдали бесплодием женщины в раннем и активном (от 15 до 29 лет) репродуктивном возрасте (70.4%). Эти данные отличались от данных у женщин с бесплодием европейского региона, где деторождение откладывается на более поздний срок. Возраст женщин от 15 до 24 лет в обеих группах с бесплодием составил 37.8%.

Раннее обращение за медицинской помощью объяснялось желанием супружеской пары как можно раньше реализовать репродуктивную функцию, что обусловлено национально-традиционными особенностями региона. При изучении структуры бесплодия в обследованных группах выявлено, что первичное бесплодие у женщин превалирует над вторичным (55.7% против 44.3%). Средняя длительность бесплодия составила 5.78 ± 0.11 лет.

Среди женщин, обратившихся по поводу бесплодия, ЙДЗ различной степени выраженности обнаружены у 66% сельских и 61.9% у городских жителей. От общего количества обследованных больных с бесплодием у 187 (14.6%) больных был диагностирован эутиреодный зоб, субклинический гипотиреоз – у 310 (24.3%) и клинический гипотиреоз – у 162 (12.7%) больных.

В результате проведённого исследования больных установлены следующие эндокринные формы бесплодия (табл.1).

Таблица 1

Структура эндокринных форм бесплодия

Клинико-патогенетические формы		Абс. число	%*
А	Гипоталамо-гипофизарная дисфункция		
А.1.	Синдром поликистозных яичников	316	24.7
Б	Гиперпролактинемия		
Б.1.	Функциональная	175	13.6
Б.2.	Органическая	61	4.7
В	Гипоталамо-гипофизарная недостаточность		
В.1.	Гипогонадотропная гипогонадизм	36	2.8
В.2.	Яичниковая недостаточность. Гипергонадотропный гипогонадизм	21	1.6
Г	Врожденные пороки развития репродуктивных органов	98	7.7
Е	Гипотиреоз		
	Синдром Ван-Вик-Росс-Хеннеса	111	8.6
Всего		818	64.0

* Проценты рассчитаны от общего числа обследованных (n=1278).

При назначении терапии и определении длительности лечения руководствовались многими критериями, наиболее важными из которых были формы нарушения менструального цикла, функциональное состояние щитовидной железы, длительность бесплодия и основного заболевания. Разработанная схема лечения ставит целью дифференцированный подход к патогенетической терапии больных с попыткой обобщения индивидуальных назначений женщинам с бесплодием одновременным нарушением деятельности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой систем в различных функциональных состояниях и стадиях развития заболевания.

Критериями оценки эффективности лечения явились нормализация уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой системы, клиническая оценка менструальной функции, восстановление овуляции, частота наступления беременности.

При динамическом наблюдении в группе пациенток с эутиреоидным зобом отмечено уменьшение пальпаторно определяемых размеров и тиреоэхографических данных объёма щитовидной железы в пределах, близких к контрольным величинам. В конце лечения у 89.1% пациенток объём щитовидной железы составил 18.7 ± 1.2 мл, уровень ТТГ колебался в пределах 2.14 ± 0.18 мМЕ/л. У 81.5% больных установлено восстановление овуляторного менструального цикла, подтвержденного ТФД и мониторингом фолликулов.

При лечении больных в группе с нарушением менструального цикла, учитывая значительный удельный вес пациенток с большими степенями зоба и проявлениями субклинического и клинического гипотиреоза, назначалась комбинированная терапия йодистыми препаратами и левотироксином в адекватно подобранных дозах. С этой целью назначали препараты йода в дозе 150-200 мкг в день, левотироксин в дозе от 100 до 150 мкг/сут., зависящей от тяжести гипотиреоза. Учитывая наличие у больных стойкой ановуляции, к вышеприведённому лечению добавляли циклическую гормональную терапию с последующей стимуляцией овуляции кломифеном.

Продолжительность терапии в данной группе больных в среднем составила 6-9 мес. В процессе лечения у больных данной группы отмечено устранение клинических признаков дисфункции

щитовидной железы, улучшение как пальпаторных, так и ультразвуковых показателей с уменьшением объема щитовидной железы, достигшей 19.2 ± 0.4 мл у 78.6% пациенток. У больных в подгруппе с субклиническим гипотиреозом уровень ТТГ снизился до 2.27 ± 0.38 мМЕ/л. Среди женщин данной группы отмечено восстановление овуляторного менструального цикла в 77.8%, исчезновение лакторей.

Таблица 2

Схема лечения больных с бесплодием при субклиническом гипотиреозе

Наименования	Детальное описание
Длительность бесплодия	5.2 ± 0.2 лет
ИМТ ≥ 30	Метформин 1000 мг в сутки Диета суточная, ккал 1500-1800 Спорт
Циклическая гормональная терапия	С 1 по 15 день лечения принимали эстрогены (с 16 по 25 день назначали гестагены*)
Стимуляция овуляции	Кломифен-цитрат по схеме **
Длительность лечения	В пределах 6-9 мес.
Исходные показатели	Объем щитовидной железы: 21.2 ± 0.4 мл Уровень ТТГ – 3.09 ± 0.27 мМЕ/л (субклинический гипотиреоз) Нарушение менструальной функции – олигоопсоменорея, ановуляция по типу персистенции незрелых фолликулов. Лакторей I – II ст. ПРЛ – 834.6 ± 32.0
Результаты лечения	Объем щитовидной железы – 19.2 ± 1.0 мл Уровень ТТГ – 2.27 ± 0.38 мМЕ/л (субклинический гипотиреоз) Восстановление овуляторного менструального цикла: у 77.8% Исчезновение лакторей

* С 1 по 15 день лечения принимали эстрогены (прогинова, эстрадиол в течение 7 дней по 1 табл. (2 мг), с 8 по 15 день по 2 табл. ежедневно (21 табл. на курс) и с 16 по 25 день назначали гестагены (утрожестан по 200-300 мг 1-2 раза в сутки и дуфастон 10–20 мг/сут внутрь).

** Терапия кломифеном по 100 мг в течение 5 дней под контролем УЗИ матки и яичников (толщина эндометрия ≥ 10 мм, размер фолликулов ≥ 18 мм) с последующей разрешением овуляции препаратами хорионическим гонадотропином 10 000 МЕ, или 5000 МЕ, и в постовуляторной стадии назначили утрожестана 200–400 мг/сут вагинально, в течение 3 циклов.

Лечение больных с ожирением, при росто-весовом показателе свыше 30, начинали с нормализации обменных нарушений. Для этого добивались снижения массы тела, на фоне низкокалорийной диеты и дозированной физической нагрузки, до росто-весового показателя менее 30, а также проводили медикаментозную терапию, включающую в себя назначение диуретиков – верошпирона в дозе 25 мг 2-3 раз в сутки в течение 3 мес.

Пациенткам с нормальной массой тела назначалась заместительная терапия тиреоидными препаратами от трёх до 12 мес и циклическая гормональная терапия в течение 3-6 мес под контролем гормональных параметров крови, трансвагинального УЗИ эндометрия и мониторинга фолликулов.

В отдельных случаях проводили стимуляцию овуляции кломифеном при нормальных показателях эстрадиола в течение трёх циклов в дозе 100 мг в сутки с пятого по девятый день цикла с последующей индукцией овуляции.

В динамике лечения больных с аменореей улучшение ряда клинических показателей и данных дополнительных методов исследования наблюдалось спустя 6 мес регулярного применения вышеуказанных препаратов. Объём щитовидной железы по данным тиреоэхографии снизился на 18%, но размеры после лечения были выше контрольных показателей и составили 23.6 ± 2.3 мл. Уровень ТТГ в подгруппе больных с субклиническим гипотиреозом в результате лечения снизился до 2.06 ± 0.35 мМЕ/л, приблизившись к нормальным показателям. При клинически выраженном гипотиреозе этот показатель после проведенного курса терапии был в два раза ниже по сравнению с исходной величиной и в среднем составлял 2.36 ± 0.67 мМЕ/л.

Таким образом, компенсация функции щитовидной железы при невыраженных нарушениях менструального цикла в виде олигоовуляции и НЛФ привела к восстановлению овуляции у 74.5% до 86.1% женщин, беременность наступила у 71% женщин.

При более нарушенных функциях щитовидной железы, которые были сопряжены с более выраженными и длительными расстройствами менструального цикла, такими как олигоменорея, вторичная нормогонадотропная аменорея и меноррагия, компенсация функции щитовидной железы оказалось недостаточной для восстановления функции репродуктивной системы и достижения беременности. Дополнительная гормональная терапия и использование индукторов овуляции обеспечили наступление беременности у 56 (50.4%) женщин. При сочетании гипотиреоза и гиперпролактинемии (синдром Ван-Вик-Роуз-Хенеса) только тиреоидная терапия оказалась эффективной лишь у 42 (37.8%) женщин, сочетание тиреоидной терапии и препаратов, снижающих уровень пролактина, привело к восстановлению овуляции у 67 (60.36%), наступлению беременности у 42 (37.8%).

Принципы лечения пациенток этой группы заключались в назначении ЗГТ для закрытия зон роста и формирования вторичных половых признаков с последующим использованием прямых индукторов овуляции для достижения беременности. Проведённое лечение препаратами заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и витаминотерапия в течение 6-12 мес привели к восстановлению регулярного менструального цикла у 19 (52.8%) пациенток, из числа которых беременность наступила у 17 (47.2%) больных.

Терапию женщин с бесплодием при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) проводили поэтапно:

- I этап лечения включал коррекцию метаболических и обменных нарушений в течение 3-9 мес;
- II этап – стимуляцию и индукцию овуляции (по описанным ниже схемам);
- III этап – оперативное лечение.

Для индукции овуляции использовали несколько классов препаратов, которыми достигаются следующие цели: стимуляция роста и развития фолликулов; индукция финального созревания ооцита и овуляции (триггеры овуляции); поддержка функции жёлтого тела. Для стимуляции роста и развития фолликулов использовали прямые и непрямые индукторы.

Критерии кломифенрезистентности определяли по следующим критериям: возраст > 30 лет; ИМТ > 25 ; увеличение объёма яичников по данным УЗИ > 13 см³; уровень ЛГ > 15 МЕ/л; уровень Е2 < 150 пмоль/л.

Высокая эффективность результатов лечения была получена у больных с СПКЯ препаратами Метформин 1000 мг и Кломифен 100 мг по схеме.

Гормональное лечение больных СПКЯ с назначением Диане-35 с третьего дня цикла в течение 21 дня, с перерывами 7 дней, в течение 3-6 циклов в сочетании с витаминами группы В и антибиотиками широкого спектра привело к успешным результатам.

Анализ проведённых исследований показал, что среди обследованных женщин 29.5% случаев составили больные с гипоплазией матки. Данной категории женщин назначали циклическую гормональную терапию с эстрогенами и гестагенами для развития внутренних половых органов по следующей схеме: с 1 по 15 день лечения принимали эстрогены (прогинова, эстрадиол 2 в течение семи дней по 1 табл. (2 мг), с 8 по 15 день по 2 табл. ежедневно (21 табл. на курс) и с 16 по 25 день назначали гестагены (утрожестан по 200-300 мг 1-2 раза в сутки и дуфастон 10-20 мг/сут внутрь. Продолжительность лечения составила 6-8 циклов.

В динамике ультразвукового мониторингирования в процессе стимуляции обращали внимание на состояние эндометрия и яичников, на дозы вводимых препаратов, диагностику овуляции, подбирали дозу применяемых препаратов и день введения дозы триггера овуляции и профилактику возможной гиперстимуляции яичников.

Таким образом, в результате лечения восстановление овуляторного менструального цикла отмечено в 81.5% случаях и наступление беременности составило 61.1 % от общего числа обследованных женщин с бесплодием. Наилучшие результаты получены у женщин в возрасте от 19 до 29 лет – 42.8%, тогда как в возрасте от 35 до 42 лет этот показатель составил 6.49%, то есть почти в 6.6 раз ниже.

Поступило 11.01.2012 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодия супружеских пар. – М.: МедПресс, 1997, 91с.
2. Кулаков В.И. – Акушерство и гинекология, 2002, № 2, с. 47.
3. Корнеева И.Е. – Акушерство и женские болезни, 2001, № 3, с.52-56.
4. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. – М.: Медицина, 2010, 774 с.
5. Schmidt L. – Denmark.Dan Med Bull., 2006 Nov; v.53(4), pp.390-417.
6. Safarinejad M.R. – International Journal of Andrology, 2008, v.31., I. 3, pp. 303-314.
7. Spandorfer S.D., Avrech O.M., Colombero L.T. – Hum Reprod., 1998, v.13, pp.334-8.
8. Barbara L., Brown M.B. – Hum Reprod., 2007, v.22, pp.1264-72.
9. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. – М.:Медицина, 2005, 207 с.
10. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. – Fertility and Sterility, 2009, v.91(2), pp.456-488.
11. Перминова С.Г. – Проблемы репродукции, 2006, т. 12, № 1, с. 70-77.
12. Прилепская В.Н. – Акушерство и гинекология, 1990, с. 38-41.
13. Анварова Ш.С. Национальная программа борьбы с йод-дефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан. – Душанбе, 1997, с. 62.
14. Нарзуллаева Е.Н., Ходжамуродова Д.А. – Азиатский вестник акушеров-гинекологов. – Бишкек, 1998, с. 47-48.

15. Ходжамуродова Д.А., Нарзуллаева Е.Н., Касимова С.Д. – Сб. научных трудов. – Душанбе, 1999, с. 113-115.
16. Ходжамуродова Д.А. – Педиатрия. – Ташкент, 2000, №1, с. 15-22.

Қ.А.Хочамуродова., С.С. Хайридинова

ПРИНЦИПҲОИ УМУМИИ ТАБОБАТИ ШАКЛИ ЭНДОКРИНИИ БЕЗУРЁТӢ ДАР ЗАНОН

Пажӯҳишгоҳи илмию тадқиқоти акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии

Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон

Дар мақолаи мазкур масъалаҳои истифодаи яқҷояи табобати патогенетикӣ, ки 818 нафар занон бо шакли эндокринии безурётӣ қабул намуданд, баррасӣ карда мешавад. Дар натиҷаи табобат барқароршавии даври авулятории ҳайз дар 81.5% ва ҳомиладоршавӣ дар 61.1% аз миқдори умумии занон бо шакли эндокринии безурётӣ мушоҳида карда шуд. Натиҷаҳои табобатҳо аз синну соли репродуктивии занон, дарозии анамнези беморӣ, давомияти безурётӣ, аз сатҳи ва умқияти осебҳои системаи репродуктивӣ ва табобати саривактӣ патогенетикӣ вобастагӣ дорад.

Калимаҳои калидӣ: системаи репродуктивӣ – дарозии безурётӣ – олигоовулятсия – нокифоягии даври лютеинӣ – безурётии занона – бемориҳои камбуди йод.

D.A.Khodjamurodova, S.S.Khairidinova

GENERAL PRINCIPLES OF THE MANAGEMENT OF WOMEN SUFFERING FROM ENDOCRINE FORM OF INFERTILITY

Tajik Research Institute of Obstetric, Gynecology and Perinatology,

Ministry of Health of the Republic of Tajikistan

This article considers the issues of the complex pathogenic therapy applied for 818 women suffering from endocrine form of infertility. As the result of treatment the restoration of normal menstrual cycle were observed in 81.5% of women and clinical pregnancy were achieved on 61.1% women. The results of treatment were depending from age of women, duration of pathology, severity and level of impairment of the reproductive system and the terms of therapy applied.

Key words: reproductive system – infertility duration – oligoovulation – lutein phase insufficiency – women infertility – iodine deficiency disease.