

УДК 615.281.8.03:616-053.2(584.5)

Д.А.Ходжамуродова, Ш.С.Анварова*, С.С.Хайридинова

ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ОЧАГАХ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ*Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии
Министерства здравоохранения Республики Таджикистан,***Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино**(Представлено членом-корреспондентом АН Республики Таджикистан М.Ф.Додхоевой 25.11.2011 г.)*

Компенсация функции щитовидной железы при нарушениях менструального цикла в виде олигоовуляции и НЛФ привела к восстановлению овуляции у 74.5-86.1% женщин и наступлению беременности у 71% женщин. При глубоких нарушениях функции 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 оказалась недостаточной для восстановления функции репродуктивной системы и достижения беременности. Дополнительная гормональная терапия и использование индукторов овуляции обеспечили наступление беременности у 50.4% женщин.

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

Проблема бесплодия у супружеских пар является актуальной для многих стран, в том числе и для нашего региона, что требует внедрения новых организационных и клинико-диагностических подходов [1-5].

Среди причин, приводящих к эндокринному бесплодию, значительная доля приходится на патологию щитовидной железы, которая играет ведущую роль в развитии функциональной недостаточности яичников, отражается на функциональном состоянии репродуктивной системы женщин и вызывает ряд нарушений в различные возрастные периоды [6].

Наряду с клиническими, бактериологическими и эндокринологическими методами исследования, позволяющими уточнить причины нарушения репродуктивной функции у женщин, большое значение имеет лапароскопия, которая показана всем пациенткам без исключения при регулярном ритме менструаций, с выявлением у 70-85% больных различной органической патологии женских половых органов. Хотя гистеро- и лапароскопия являются золотым стандартом диагностики при бесплодии, USG (ультрасонография) обычно является первоочередным исследованием. Затем Magnetic resonance imaging (MRI) расширяет применимость томографии в оценке бесплодия у женщин [7-11].

Проблемы нарушений репродуктивной функции и функции щитовидной железы взаимосвязаны и пристально изучаются исследователями. Известно, что функция щитовидной железы в значи-

Адрес для корреспонденции: *Ходжамуродова Джамиля Амоновна. 734002, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. М.Турсун-заде, 31, Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии МЗ РТ. E-mail:*

тельной степени определяется климато-географическими и экологическими особенностями региона проживания населения, характером питания, уровнем профилактической медицинской помощи [12]. В этом плане Таджикистан можно отнести к неблагоприятным регионам, являющимся зоной риска по развитию заболеваний щитовидной железы и связанных с этим репродуктивными нарушениями. Тем не менее, исследований этой проблемы у женщин с бесплодием не проводилось.

Целью данной работы явилось выявление приемлемости дифференцированного подхода к лечению женщин с бесплодием при йоддефицитных заболеваниях.

Методы исследования

За период с 2005-2010 гг. в отделении гинекологической эндокринологии Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии всего обследовано и подвергнуто лечению 1278 супружеских пар с бесплодием.

Проведены следующие методы исследования: беседа с супружескими парами, общий и гинекологический осмотр, инфекционный и гормональный скрининг, УЗИ органов малого таза (мониторинг фолликул) и щитовидной железы, тиреоэхография, оценка фертильности спермы мужа (консультация андролога), исследования менструальной крови на БК, диагностическая и лечебная лапароскопия, магнитно-резонансная томография по показаниям.

Результаты и их обсуждение

В настоящем исследовании выявлена значительная частота ЙДЗ среди жителей Таджикистана. Так, среди женщин, обратившихся по поводу бесплодия, ЙДЗ различной степени выраженности обнаружены у 66% сельских и 61.9% городских жителей с бесплодием. В отдалённых и горных районах республики выявлены регионы с йодной недостаточностью, где распространённость зоба констатирована у 9.3% женщин с бесплодием. Медиана йодурии в этих регионах составляет 48 мкг/л. Уровень йодурии 80.9 мкг/л в близлежащих районах республики был выявлен у 56.7% женщин. Экскреция йода с мочой объёмом 96 мкг/л была зарегистрирована у 61.9% обследованных городских женщин.

Патология щитовидной железы проявлялась в виде эутиреоидного состояния, субклинического и клинического гипотиреоза.

От общего количества обследованных больных с бесплодием у 187(14.6%) был выявлен эутиреоидный зоб. У 12.7% больных диагностирован ановуляторный цикл с регулярным ритмом менструального цикла и только у 25 (1.9%) пациенток – гипоолигоменорея.

Субклинический гипотиреоз был диагностирован у 310 (24.3%) больных с бесплодием. В этой группе отмечено увеличение количества больных с гипоолигоменореей почти в четыре раза по сравнению с числом больных с эутиреоидным зобом.

В группе больных с манифестным гипотиреозом у 12.7% больных диагностировано нарушение менструального цикла, из них у 8.7% пациенток обнаружены первичная и вторичная аменорея, у 2.1% пациенток – меноррагия, у 1.9% – гипоолигоменорея.

Дозы и длительность терапии зависели от степени нарушения функции щитовидной железы.

На основании результатов исследований пациенток с бесплодием сформирована концепция лечения этой группы больных, базирующаяся на последовательном осуществлении следующих ос-

новых этапов: компенсация функции щитовидной железы; компенсация гиперпролактинемии при наличии таковой; компенсация дефицита половых стероидов; стимуляция яичников при сохраняющейся ановуляции с целью достижения беременности.

В основу лечения, в первую очередь, положено назначение средств, направленных на устранение факторов недостаточности йода, явившихся ведущей причиной развития йоддефицитных заболеваний и его основного маркера - эндемического зоба, с последующими клиническими проявлениями нарушения менструальной и репродуктивной функции. С этой целью проведены мероприятия, направленные на качественное улучшение способов популяционной профилактики эндемического зоба, заключающихся в регулярном приёме йодированной соли, вырабатываемой на заводах республики с использованием йодата калия (согласно Национальной программе по борьбе с йоддефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан на 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 руководствовались многими критериями, наиболее важными из которых были функциональное состояние щитовидной железы, формы нарушения менструального цикла, длительность бесплодия и основного заболевания. Разработанная схема лечения ставит целью дифференцированный подход к патогенетической терапии больных с попыткой обобщения индивидуальных назначений у женщин при бесплодии с одновременным нарушением деятельности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой систем в различных функциональных состояниях и стадиях развития заболевания.

В основу лечения положено назначение насыщенных йодом продуктов: йодированная соль, масло, морская 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 мес., с последующим включением тиреоидных препаратов: левотироксин и дифференцировано малые дозы мерказолила в течение 3-6 мес., 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 объёма щитовидной железы, нормализация уровней гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и яичниковой системы, клиническая оценка менструальной функции, восстановление овуляции, частота наступления беременности.

При лечении больных с регулярным ритмом менструального цикла на фоне эндемического зоба назначена терапия йодистыми препаратами в течение трёх мес. с последующим включением тиреоидных препаратов, в частности левотироксина, подобранных в соответствии с разработанной ниже схемой лечения. В подгруппе больных с субклиническим и клиническим гипотиреозом проводилась терапия левотироксином в адекватно подобранных дозах. В подгруппе больных с проявлениями гипертиреоза назначался мерказолил в малых дозах (не более 15 мг в сутки). Сроки лечения больных в клинических группах колебались в диапазоне до 6 мес.

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 20 ± 1.2 мл, уровень ТТГ колебался в пределах 2.14 ± 0.18 мМЕ/л. У 571 (86.1%) больной 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 лечению добавляли циклическую гормональную терапию с последующей стимуляцией овуляции кломифеном по схеме.

Продолжительность терапии в данной группе больных в среднем составила 6-9 мес. В процессе лечения наблюдалось устранение клинических признаков дисфункции щитовидной железы, улучшение как пальпаторных, так и ультразвуковых показателей с уменьшением объёма 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 лактореи.

Результаты лечения показали, что при проведении только лишь заместительной тиреоидной терапии уже через три мес. у большинства больных отмечено восстановление овуляторного менструального цикла полноценной длительности лютеиновой фазы. Поскольку у этих больных нарушения менструальной и тиреоидной функции носили функциональный характер, восстановительный период у них занимал около года и среди прочих клинических групп был самым коротким.

После восстановления ритма менструального цикла в группе пациенток с ановуляцией дополнительно назначали прямые стимуляторы овуляции.

Лечение больных с ожирением при росто-весовом показателе свыше ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) начинали с нормализации обменных нарушений: снижение массы тела на фоне низкокалорийной диеты и дозированной физической нагрузки до росто-весового показателя менее 30.

У пациенток с нормальной массой тела сразу 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 наблюдалось улучшение ряда клинических показателей и данных дополнительных методов исследования, которые начинали проявляться в течение не менее шести мес. регулярного применения вышеуказанных препаратов. Объём щитовидной железы, по данным тиреоэхографии, снизился на 18%, но размеры после лечения сохранялись на уровне выше

контрольных и составляли 23.6 ± 2.3 мл. Уровень ТТГ в подгруппе больных с субклиническим гипотиреозом в результате лечения снизился до 2.56 ± 0.35 мМЕ/л, то есть близкого к уровню нормальных показателей, тогда как при клинически выраженном гипотиреозе этот показатель после проведённого курса терапии в среднем составлял 2.36 ± 0.67 мМЕ/л.

У больных лактореей различной степени выраженности после проведённого курса лечения через три-шесть мес. явления лакторей стали исчезать с переходом в менее выраженные степени. У 120 (74.5%) больных в результате проведения комплексной терапии на протяжении от 9 до 12 мес. отмечалось восстановление менструальной функции.

В заключение можно сделать вывод, что массовая профилактика (использование йодированной соли в питании) и применение фармакологических препаратов йода позволили добиться приемлемого уровня йодурии у женщин и значимого повышения медианы йодурии и нормализации размеров щитовидных желез у обследованных больных.

Таким образом, наилучшие результаты были достигнуты в группе больных с регулярным ритмом менструального цикла, у которых в течение трёх-девяти месячного периода лечения отмечалось восстановление объёма щитовидной железы, снижение уровня ТТГ до значений, близких контрольным. Восстановление репродуктивной системы у этих больных было выше, чем в группе больных с гипогонадотропной аменореей и аменореей при субклиническом гипотиреозе. Наихудшие результаты были отмечены в группе больных с аменореей, у которых был самый длительный анамнез заболевания, более глубокие нарушения репродуктивной системы. Для больных этой группы длительность комплексной терапии составляла 6-18 мес. Размеры щитовидной железы и уровень ТТГ были снижены более чем в два раза по сравнению с исходными показателями, но ни в одном случае величины не были снижены до контрольных значений.

Поступило 28.11.2011 г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кулаков В.И. – Акушерство и гинекология, 2003, № 1, с.3-7.
2. Адамян Л.В. – Проблемы репродукции, 2006, с. 5-10 (спец. выпуск).
3. Назаренко Т.А., Дуриян С.Т., Перминова С.Т. – Гинекология, 2004, т.6, № 6, с. 323-325.
4. Deutsches IVF-Register e. V.(DIR) / К. Bühler [et al.]// J. Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. – 2010, №6, P.39.
5. Репродуктивное здоровье. Роль ВОЗ в глобальной стратегии. Охрана здоровья матери и ребенка и планирование семьи: 48-я сессия ВОЗ. Материалы. Серия технических докладов №569. Женева.- ВОЗ.- 1997;7.
6. Перминова С.Г. – Проблемы репродукции, 2006, т.12, № 1, с.70-77.
7. Мачанските О.В. – Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. с. 336-337.
8. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility. Surgical Endoscopy. – 2003, Volume - 17, Number 7, Pages 1017-1022.
9. Gordon M.C. – N. Engl. J. Med., 2010, v. 363, №. 4, pp. 365-371.
10. Jain T. – N. Engl. J. Med., 2004, v. 350, № 16, pp. 1639-1645.
11. Korula George. – India. J. Hum Reprod Sci. 2010 Sep-Dec; 3(3): 121–123.

12. Национальная программа борьбы с йод-дефицитными заболеваниями в Республике Таджикистан на 1997-2001гг. – Душанбе, 1997, 62 с.

Д.А.Хочамуродова, Ш.С.Анварова*, С.С.Хайридинова

БАРҚАРОРСОЗИИ НУҚСОНҲОИ СИСТЕМАИ РЕПРОДУКТИВӢ ДАР ЗАНОНИ БЕЗУРӢТ ДАР МАВЗЕЪҲОИ НОРАСОИИ ЙОД

Пажӯҳишгоҳи илмӣ-тадқиқотии акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии

Вазорати тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон,

**Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино*

Ҷуброни функсияи ғадуди сипаршакл ҳангоми шакли ноаёни вайроншавии гардиши ҳайз дар шакли олигоовулятсия ва норасоии давраи лютеинӣ ба барқароршавии овулятсия дар 74.5% занон ва ҳомиладорӣ дар 71% занон оварда расонид. Ҳангоми нуқсонҳои амиқи функсияи ғадуди сипаршакл, ки бо шакли нисбатан аён ва дурру дарози вайроншавии даври ҳайз ҳамбастагӣ доштанд, ба монанди олигоменорея, аменореяи нормогонадотропии дуҷумдаҷа ва меноррагия, ҷуброни функсияи ғадуди сипаршакл барои барқарорсозии функсияи системаи репродуктивӣ ва ба даст даровардани ҳомиладорӣ басанда набуд. Табоботи иловагии гормонӣ ва истифодаи индукторҳои овулятсия барқароршавии ҳомиладоршавиро дар 56 (50.4%) нафар занон таъмин намуданд.

Калимаҳои калидӣ: *системаи репродуктивӣ – гипотериозии субклиникӣ – олигоовулятсия – норасоии давраи лютеинӣ – безурӯтӣ занона – бемориҳои норасоии йод.*

D.A.Khodjamurodova, Sh.S.Anvarova*, S.S.Hairidinova

RESTORATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION DISTURBANCES ON WOMEN WITH INFERTILITY IN IODINE DEFICIENCY AREAS

Tajik Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology,

Ministry of Health of the Republic of Tajikistan,

**Abuali ibni Sino Tajik State Medical University*

Compensation of thyroid functions in cases of non-expressive disturbances of menstrual cycle as oligoovulation and Lutein phase insufficiency led to restoration of ovulation from 74.5% till 86.1% and pregnancy prevalence on 71% women. In cases of deep thyroid dysfunction which was associated with more expressive and long term menstrual cycle disturbances such as oligomenorrhea, secondary amenorrhea with normal level of Gonadotropins, compensation of thyroid function were not enough to restore function of reproductive system and pregnancy. Additional hormonal therapy and usage of inductors of ovulation provided pregnancy on 56(50.4%) women.

Key words: *reproductive system – subclinical hypothyreosis – oligoovulation – Lutein phase insufficiency – women infertility – iodine deficiency disease.*