

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ

Д-р мед. наук Ю. В. ДАВЫДОВА, канд. мед. наук В. А. БИТАЕВА

RESTORATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH THYROID HOMEOSTASIS DISORDERS AND THE HISTORY OF REPRODUCTIVE LOSS

Yu. V. DAVYDOVA, V. A. BISTAYEVA

Институт неонатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев

Представлены данные о профилактике нарушений репродуктивной функции женщин, оперированных по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы, у которых имелись репродуктивные потери в анамнезе.

Ключевые слова: тиреоидный гомеостаз, репродуктивное здоровье, репродуктивные потери.

The data about prevention of reproductive function disorders in women operated for benign diseases of the thyroid gland with the history of reproductive loss are presented.

Key words: thyroid homeostasis, reproductive health, reproductive loss.

В настоящее время повторные потери беременности (recurrent pregnancy loss — RPL) рассматриваются ВОЗ как нарушения фертильности. Называются различные причины RPL, среди которых есть гинекологические, генетические, эндокринные, иммунологические, связанные с заболеваниями, перенесенными в детстве, и внутренней патологией, наблюдаемой во взрослом состоянии. Особое значение в генезе RPL имеют нарушения тиреоидного гомеостаза, что, наряду с все увеличивающейся частотой заболеваний щитовидной железы, обуславливает особую актуальность разработки системы preconceptional counseling (PC) и прегравидарной подготовки для таких женщин [1–5].

Причинами тиреоидной дисфункции являются аутоиммунные процессы, тяжелый йодный дефицит, некорригированный послеоперационный гипотиреоз, состояние после комбинированного лечения рака щитовидной железы. В настоящее время доказано, что именно аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной нарушений репродуктивной функции у женщин активного фертильного возраста, второй по частоте причиной — гипофункция щитовидной железы [4, 6].

Тиреоидные гормоны влияют на ооциты на уровне гранулезных и лютеальных клеток, вызывая нарушения овуляции. Низкий уровень тироксина приводит к активации выработки тиреотропного рилизинг-гормона (TRH), что в свою очередь вызывает повышение синтеза пролактина (PRL). В настоящее время предполагается, что повышенный уровень PRL непосредственно влияет на пульсирующий режим выработки гонадотропин-рилизинг-гормона и процесс овуляции [1, 4, 6].

Если при тяжелом гипотиреозе наступление беременности маловероятно, так как имеет место ановуляция и бесплодие, то при умеренной гипофункции беременность наступает, но сопровождается значительным увеличением частоты прерывания [4].

Гипотеза, что гипофункция щитовидной железы увеличивает риск потери беременности, на сегодняшний день подтверждается с позиций доказательной медицины. Одной из причин потери беременности называется нарушение лютеиновой фазы менструального цикла вследствие гипотиреоза, в то же время, если считать, что именно уровень прогестерона является основным залогом успешной беременности, то повышенный синтез PRL может вызывать сниженную функцию желтого тела, что и приводит к нарушениям синтеза прогестерона [2, 3, 7, 8].

Нарушения лютеиновой фазы (НЛФ) выявлены у 35% женщин, у которых диагностируются повторные потери беременности. Эпидемиологическими исследованиями у женщин с повышенным уровнем PRL доказан концепт НЛФ как основной этиологической причины репродуктивных потерь. Однако до сих пор, несмотря на то что для поддержки лютеиновой фазы и ранней гестации предложены различные препараты, содержащие прогестерон, в мета-анализе рандомизированных исследований по изучению эффективности данных средств в поддержке беременности не найдено подтверждения их положительного влияния [2, 3, 6, 7, 9].

Тем не менее, принимая во внимание сочетание трех факторов, изолированно или сочетанно приводящих к нарушениям репродуктивной функции, а именно:

гипотиреоз и повышенный уровень PRL;

гипотиреоз и нарушения овуляции вследствие влияния на гранулезные и лютеальные клетки; повышенный уровень PRL и нарушения лютеиновой фазы цикла, вполне обоснованным, на наш взгляд, является применение прогестеронсодержащих препаратов у женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза, а также коррекция функции щитовидной железы.

В настоящее время установлено, что 15–20% всех клинически диагностируемых беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, из них 75–80% в сроки до 12 недель. При спорадическом выкидыше действие повреждающих факторов носит преходящий характер, без нарушения репродуктивной функции женщины в последующем. Вместе с тем в группе женщин, потерявших первую беременность, существует категория больных (3–5%), в организме которых присутствуют эндогенные факторы, препятствующие нормальному развитию эмбриона/плода. В последующем это приводит к повторным прерываниям беременности, так называемому синдрому комплекса привычного выкидыша [2, 9].

Так, установлено, что риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13–17%, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36–38%. У женщин, не имеющих живых детей, т. е. страдающих первичным привычным невынашиванием беременности, вероятность выкидыша выше и составляет 40–45% после третьего самопроизвольного прерывания [1, 4, 6].

В настоящее время наиболее частым патогенетическим фактором нарушения центральных механизмов регуляции и, как следствие, фазовой рассогласованности гормональной секреции в репродуктивной системе большинство авторов называют длительные отрицательные эмоции, психическое напряжение и дистресс [3, 10, 11].

По данным отдельных исследований, после самопроизвольного прерывания беременности восстановление менструальной функции и гипофизарно-яичниковых взаимоотношений происходит не ранее чем через три менструальных цикла. Нарушения психоэмоциональной сферы вследствие потери беременности, неуверенность в успешном завершении будущей беременности усугубляют проблемы реализации репродуктивной функции у женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза [10, 11].

В связи со сказанным целью исследования была оптимизация реабилитации репродуктивной функции у женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза и репродуктивными потерями в анамнезе.

Определены основные задачи реабилитационной терапии: выделить патологические изменения,

подлежащие восстановительному лечению вне гестации, разработать последовательность восстановительной терапии, периодичность контрольных исследований, наметить преемственность терапии вне и в процессе следующей беременности.

Нами были обследованы 44 женщины с послеоперационным гипотиреозом после лечения доброкачественных заболеваний щитовидной железы, у которых имелись репродуктивные потери в анамнезе. Из них 24 женщины обратились до наступления беременности (первая группа) и 20 – со спонтанно наступившей беременностью (вторая группа). Все женщины обратились за консультацией в связи с тем, что у них имелись репродуктивные потери в анамнезе. Проведены гормональные исследования (уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона, ТТГ, АТТГ, АТТПО), оценка состояния психоэмоциональной сферы (использован многопрофильный опросник). Статистическая значимость отличий рассчитана по программе BIOSTATISTICA 4.03 (S.Glantz, McGraw Hill). Данные в таблицах представлены в виде медиан.

В настоящей работе мы не останавливаемся на аспектах диагностики, лечения инфицирования половой сферы, отметим лишь, что они были проведены у женщин первой группы на первом этапе специализированной прегравидарной подготовки. В обследование включалось бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала и в случае обнаружения патогенных микроорганизмов определение их чувствительности к антибиотикам. Проведение антибактериальной терапии, подобранной индивидуально, способствовало нормализации иммунологических процессов в эндометрии, созданию благоприятных условий для последующей имплантации и предотвращало риск инфекционного поражения эмбриона. При выявлении у обследуемых женщин признаков персистирующей вирусной инфекции проводилось лечение, направленное на нормализацию иммунных процессов во избежание обострений во время беременности.

При изучении анамнестических данных выявлено, что у женщин обеих групп предыдущие репродуктивные потери состоялись в основном в сроке до 12 недель (66,7 и 65,0% соответственно в первой и второй группах). Прерывание беременности по медицинским показаниям у женщин обеих групп проводилось в связи с приемом больших доз тиреостатиков при лечении диффузного токсического зоба. Впоследствии 2 женщины были оперированы в объеме субтотальной резекции щитовидной железы, а у трех выполнена тиреоидэктомия. Анамнестические данные женщин обеих групп приведены в табл. 1.

Результаты клинко-инструментальных исследований представлены в табл. 2. Уровень пролактина исследовался только у женщин первой группы, при этом повышение его отмечено у 8 (33,3%) из них, в связи с чем в схему РС введено назначение

Таблица 1

Анамнестические данные женщин

Показатель	Группы обследованных		Статистическая значимость отличий (Т Манна-Уитни)
	первая, n = 24	вторая, n = 20	
Самопроизвольный выкидыш в сроке до 6 недель (> 1)	16	13	168,5
Самопроизвольный выкидыш в сроке до 12 недель (> 1)	5	4	168,2
Самопроизвольное прерывание беременности в сроке 12–20 недель	—	1	176,5
Прерывание беременности по медицинским показаниям до 12 недель	3	2	Нет

Таблица 2

Результаты клинических и инструментальных исследований

Показатель	Группы обследованных		Статистическая значимость отличий (Т Манна-Уитни)
	первая, n = 24	вторая, n = 20	
Показатель ТТГ > 4,0 мМЕ/мл	12	8	169,5
Уровень АТТГ > 100 мед/л	8	6	162,5
Уровень АТПО > 100 мед/л	6	5	Нет
Наличие при УЗИ признаков АИТ	8	6	162,5
Повышенный уровень депрессивности	10	14	175,4
Повышенный уровень раздражительности	8	12	168,5
Признаки НЛФ	16	—	Нет
Признаки недостаточности обеих фаз менструального цикла	4	—	Нет

препарата достинекс, дозы и длительность лечения устанавливались под контролем уровня пролактина.

Следует отметить, что у женщин второй группы оценка психоэмоционального статуса и психопрофилактические мероприятия проведены в I триместре беременности, а у женщин первой группы — на этапе проведения РС и у 8 (33,3%) женщин в I триместре беременности в виде логотерапии.

Исследования уровня прогестерона у женщин второй группы проведены в I триместре беременности, при этом выраженная недостаточность прогестерона обнаружена в 15 (75%) случаях, умеренная — в 5 (25%).

Всем женщинам первой группы, у которых были выявлены нарушения психоэмоциональной сферы, тиреоидного гомеостаза и гормонального обеспечения менструальной функции, назначался комплекс прегравидарной подготовки: диета с включением йодсодержащих продуктов, витаминно-минеральный комплекс «Пренатал Витрум Форте» в дозе 1 таблетка в день, мероприятия, направленные на коррекцию психоэмоционального состояния, увеличение дозы левотироксина до достижения эутиреоза, использование дюфастона в дозе 20 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 3 месяцев. С целью улучшения

психоэмоционального состояния проводился комплекс психотерапевтических мероприятий: метод рациональной перестройки отношений, логотерапия, дыхательные упражнения, упражнения по управлению мышечным тонусом. После проведения прегравидарной подготовки беременность в течение первых 3 месяцев наступила у 15 (62,5%), в течение первых 6 месяцев — у 9 (37,5%) женщин.

Все женщины регулярно обследовались, получали консультативную помощь в ИПАГ (1 раз в 2 месяца), в этом же учреждении проведено родоразрешение всем 44 женщинам. Все дети родились живыми, в обеих группах не было случаев рождения детей с врожденными пороками развития, что совпало с результатами проведенных в период беременности тестов биохимических маркеров врожденной патологии и УЗИ-скрининга.

Обращает на себя внимание необходимость проведения лечения угрожающего абортa во второй группе женщин прогестеронсодержащими препаратами. В этой же группе женщин отмечена необходимость госпитализации (в среднем 15,7 дней). Повторная госпитализация в связи с угрозой преждевременных родов проведена у 7 (35%) женщин второй группы. Однако, несмотря на проведенное лечение, у 2 женщин произошли преждевременные роды в 35 и 36 недель.

Основные результаты проведения прегравидарной подготовки

Показатель	Группы обследованных		Статистическая значимость отличий (Т Манна-Уитни)
	первая, <i>n</i> = 24	вторая, <i>n</i> = 20	
Необходимость назначения препаратов прогестерона:			
до 12 недель беременности	6	20	185,4
до 18 недель беременности	2	16	189,5
Необходимость госпитализации в связи с угрозой прерывания беременности	1	11	189,4
Роды в сроке			
35–37 недель	—	2	169,5
37–40 недель	24	18	184,5
Баллы при рождении	8,5	7,4	178,5
Нарушения периода ранней неонатальной адаптации	4	11	183,1
Оперативное родоразрешение	1	3	174,5

Анализ эффективности проведения прегравидарной подготовки представлен в табл. 3.

Следует отметить, что в обеих группах женщин не отмечено рождения детей с врожденным гипотиреозом, однако, как видно из данных табл. 3, период ранней неонатальной адаптации практически в 2,8 раза чаще протекал с нарушениями у новорожденных от матерей второй группы.

Таким образом, значительное увеличение частоты заболеваний щитовидной железы у женщин активного фертильного возраста диктует необходимость проведения у них прегравидарной подготовки, особенно у имевших репродуктивные потери в анамнезе.

Целесообразным представляется проведение *preconceptional counseling* и прегравидарной подготовки в течение 3 месяцев, после наступления беременности — консультации каждые 2 месяца, основными концептами эффективности лечения являются достижение эутиреоза и уровня прогестерона, соответствующего сроку беременности.

Социально-медицинское значение проведения прегравидарной подготовки заключается в снижении акушерских осложнений беременности, частоты и продолжительности стационарного лечения, снижении медикаментозной нагрузки во время беременности.

Литература

1. Сидельникова В. М. Гормональные аспекты в клинике невынашивания // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 19.— С. 817–819.
2. Carp H. J. A. Update on recurrent pregnancy loss. In: Ratham S. S., Ng S. C., Arulkumaran S., eds. Contribution to Obstetrics and Gynecology.— Singapore: Oxford University Press, 2000.
3. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss / O. B. Christiansen, A. M. Nybo Andersen, E. Bosch et al. // Fertility and Sterility.— 2005.— Vol. 83.— P. 821–839.
4. The association between antithyroid antibodies and pregnancy loss / S. T. Matalon, M. Blank, A. Ornoy et al. // Am. J. Reproductive Immunology.— 2001.— Vol. 45.— P. 72–77.
5. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Guideline Vol. 17. The management of Recurrent Miscarriage.— London: RCOG, 2003.
6. Daniels G. H. Thyroid disease and pregnancy: a clinical overview // Endocrinol. Practice.— 2005.— Vol. 1.— P. 287–301.
7. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage / E. Jauniaux, R. G. Farquharson, O. B. Christiansen et al. // Human Reproduction.— 2006.— Vol. 21.— P. 2216–2222.
8. Roberts C. P., Murphy A. A. Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss // Reproductive Medicine.— 2000.— Vol. 18.— P. 357–362.
9. Szekeres-Bartho J. Progesterone-receptor mediated immunomodulations and anti-abortive effects (1) The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF) // DC World congress of gynecology endocrinology. December 4. 2001. Solvay Pharmaceuticals Satellite Symposium.
10. Згуровский В. М., Никонов В. В. Стрессорная реакция. Взгляд на проблему // Врач. практика.— 2003.— № 5.— С. 4–8.
11. Татарчук Т. Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Междунар. эндокринол. журн.— 2006.— № 3 (5).— С. 2–9.

Поступила 25.02.2008