

УДК 618.177:616.441-085

ВУСТЕНКО В.В., КВАШЕНКО В.П.
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

РЕЗЮМЕ. Мета: дослідити ефективність лікування безпліддя у жінок з автоімунним тиреоїдитом за допомогою патогенетично-обґрунтованої схеми діагностики та лікування.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження 126 жінок репродуктивного віку з безпліддям згідно наказу МОЗ № 417 від 15.07.2011 р. 84 пацієнтки з безпліддям та автоімунним тиреоїдитом (АІТ) були розподілені на 2 групи: 42 пацієнтки, котрі додатково проходили лікування згідно розробленої нами схеми діагностики та лікування (основна група); 42 пацієнтки, які проходили лікування згідно діючого протоколу (група порівняння). 42 пацієнтки з безпліддям на тлі нормальної функції ЩЗ склали контрольну групу.

Усім пацієнткам проведено УЗД органів малого тазу, ЩЗ та молочних залоз, а також доплерометрія яєчникових судин. Проведено оцінку тиреоїдного статусу; визначали вміст ФСГ, ЛГ, Прл, естрадіолу, Пг, ДГЕА-с, кортизолу; проводилося імунологічне обстеження у динаміці.

Результати. Автоімунний процес проти тканини ЩЗ супроводжується автоімунним ураженням тканини яєчників, а також активацією імунної системи жінки проти сперми статевого партнера.

У жінок з безпліддям на тлі АІТ спостерігаються достовірні зміни у гормональному статусі та зміни характеристик МЦ: збільшення рівня ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу, зниження прогестерону, скорочення тривалості другої фази циклу, зменшення середнього діаметра фолікула на 13–14 день циклу, підвищення частоти кістозних змін жовтого тіла, зниження індекса ЖТ/ОЯ, зменшення товщини ендометрію у перiovуляторний період та у середину другої фази циклу, зниження частоти секреторної трансформації ендометрію ($p < 0,05$).

У жінок з безпліддям на тлі АІТ виявлено зміни у клітинному та гуморальному імунитеті: зниження абсолютного вмісту CD 3+, CD 8+, підвищення абсолютного вмісту CD 4+, NK CD 16+; зниження рівня IgA у ротовій рідині, що супроводжується підвищенням рівня IL-8, IFN- γ , а також підвищенням рівня CRP ($p < 0,05$).

У жінок з безпліддям на тлі АІТ у порівнянні з контрольною групою спостерігається зменшення кута нахилу тензіограм і збільшення ПН ($p < 0,001$), що корелює з кількісним вмістом CD3+ у сироватці крові і дозволяє використовувати визначення тензіореометричних характеристик слини у якості додаткового діагностичного методу.

Висновок. Патогенетично обґрунтована двоетапна схема лікування безпліддя у жінок з АІТ із застосуванням дієти з підвищеним вмістом селену та IVIg у 2,3 рази ($p < 0,05$) підвищує частоту настання вагітності при лікуванні методом контрольованої індукції овуляції.

Ключові слова: безпліддя, автоімунний тиреоїдит, імунний статус, гормональний статус, оваріальний резерв, менструальний цикл, імуноглобулін внутрішньовенний, селен.

Однією з основних проблем у сфері репродуктивного здоров'я є безпліддя у шлюбі. Аналізуючи потенційні причини порушення жіночої фертильності в кожному окремому випадку, обов'язково слід приділяти увагу стану щитоподібної залози (ЩЗ) [1-5].

В останні роки проводилися поодинокі дослідження, присвячені застосуванню імуноглобуліну людини для внутрішньовенного введення (IVIg) з метою лікування автоімунного тиреоїдиту (АІТ) та безпліддя на тлі АІТ у програмі ДРТ, але, його роль у лікуванні АІТ та безпліддя у жінок, які не потребують проведення ДРТ, залишається не з'ясованою [4, 5].

Мета: дослідити ефективність лікування безпліддя у жінок з автоімунним тиреоїдитом за допомогою патогенетично-обґрунтованої схеми діагностики та лікування.

Матеріали і методи

Робота виконувалася на базі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства, лабораторні дослідження виконано у сертифікованих лабораторіях ТОВ «Укрмед-Дон», ЦНДЛ ДонНМУ ім. М. Горького та “Syn-evo” (м. Донецьк).

Проводилося комплексне обстеження 126 жінок репродуктивного віку з безпліддям згідно наказу МОЗ № 417 від 15.07.2011 р., з них 84 пацієнток з безпліддям та автоімунним тиреоїдитом (АІТ), 42 пацієнтки з безпліддям на тлі нормальної функції ЩЗ (контрольна група).

Пацієнтки з безпліддям та АІТ методом випадкової вибірки були розподілені на 2 групи: 42 пацієнтки, котрі додатково проходили лікування згідно розробленої нами схеми діа-

ностики та лікування (основна група); 42 пацієнтки, які проходили лікування згідно діючого протоколу (група порівняння). Усі пацієнтки були консультовані ендокринологом та імунологом з метою уточнення стану ЩЗ.

Усім пацієнткам проводилося УЗД органів малого тазу та доплерометрія яєчникових судин на 2–3-й день самостійного або індукованого гестагенами МЦ, а також фолікулометрія сканером «Toshiba Hario» з використанням трансвагінального датчика частотою 4–9 МГц. УЗД ЩЗ та молочних залоз проводилося за допомогою апарата Medison SonoAce R3 з лінійним датчиком 5–12/60 МГц. З метою визначення прохідності маткових труб проводилася метросальпінгографія.

Для оцінки тиреоїдного статусу методом твердофазного ІФА визначали у сироватці крові рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ3), вільного тироксину (вТ4), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та тиреопероксидази (АТ-ТПО) з використанням відповідних тест-систем фірми «Алкор Био», м. Санкт-Петербург, РФ. Визначали індекс вТ3/вТ4. Вміст йоду у сечі визначали з використанням наборів компанії БіоХімМак (РФ). Вміст АМГ у жінок з безпліддям визначали з використанням тест-системи для ІФА «АМН Gen II ELISA» виробництва Beckman Coulter, Inc. (США). ІФА проводився на аналізаторі «ChemWell 2910» виробництва США.

Вміст ФСГ, ЛГ, Прл, естрадіолу, Пг, ДГЕА-с, кортизолу визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Вміст вільного тестостерону – методом ІФА на аналізаторі ELISA з використанням тест-систем NovaTec (Німеччина).

Усім жінкам порівнюваних груп проводилося імунологічне обстеження у динаміці. Показники експресії моноклеарами крові молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD16 визначали за допомогою відповідних моноклональних антитіл фірми "Ortho" (Німеччина).

Вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G (г/л) визначали методом радіальної імунодифузії (G. Mancini et al., 1965) з використанням відповідних антисироваток виробництва Московського НДІ вакцин і сироваток ім.І.І.Мечникова. Вміст Ig E у сироватці крові, sIg A у сироватці крові та слині визначали методом ІФА з використанням тест-системи ІФА для кількісного визначення Ig E та sIg A секреторних відповідно (ТОВ «Укрмед-Дон», м. Донецьк).

Вміст IL-8, IFN- γ та CPR визначали з використанням тест-систем ІФА для кількісного визначення інтерлейкіну-8, IFN- γ , CRP відповідно (ТОВ «Укрмед-Дон», м. Донецьк).

Кількісний вміст антиоваріальних антитіл (АОА) визначали з використанням тест-системи для ІФА «Anti-Ovary Antibody ELISA» виробництва «BIOSERV» Diagnostics GmbH (Німеччина). Вміст антиспермальних антитіл (АСА) у виділеннях з цервікального каналу визначали за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва DRG (США).

Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичних пакетів “MedStat” і Epi Info 7,0, Statistica 10,0. Базу даних формували у пакеті Microsoft Excel.

Результати і обговорення

При проспективному дослідженні рівень АТ-ТПО в основній групі у 10,9 разів перевищував показник у контрольній групі ($p < 0,05$). Рівень АТ-ТГ у 2,6 рази перевищив показник у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл.).

При визначенні рівня ФСГ виявилось, що у жінок основної групи він був у 1,4 рази вищим, ніж у контрольній групі – $9,2 \pm 0,3$ і $6,6 \pm 0,3$ мМО/мл відповідно ($p < 0,05$). Рівень ЛГ в основній групі був у 1,7 рази вищим, ніж у контрольній групі – $10,1 \pm 0,2$ та $5,9 \pm 0,3$ відповідно ($p < 0,05$). Рівень Прл в основній групі перевищував рівень Прл у контрольній групі у 3,5 рази – $27,5 \pm 0,4$ та $7,9 \pm 0,2$ нг/мл відповідно ($p < 0,05$). Рівень естрадіолу в основній групі був вищим у 1,3 рази, ніж у контрольній групі – $89,9 \pm 0,5$ і $66,9 \pm 0,4$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Відмінностей між основною групою та групою порівняння не було ($p > 0,05$). В основній групі рівень Прл був підвищеним у 15 (35,7%) жінок, у групі порівняння – у 14 (33,3%) жінок, у той час як у контрольній групі було лише 2 (4,8%) випадки підвищення рівня Прл ($p < 0,05$).

Середні рівні АОА у групах не мали достовірних відмінностей, але в основній та у групі порівняння було виявлено підвищений рівень АОА у 12 (28,6%) пацієнток, у той час як у контрольній групі підвищених рівнів АОА виявлено не було ($p < 0,05$).

Рівень АСА у виділеннях з цервікального каналу в основній та групі порівняння перевищив відповідний показник у контрольній групі у 1,8 рази ($p < 0,05$).

У жінок з безпліддям на тлі АІТ було виявлено зниження відносного та абсолютного вмісту Т-лімфоцитів (CD 3+) ($p < 0,05$).

Спостерігалось зниження абсолютного та відносного вмісту Ts (CD 8+) у жінок з без-

пліддям на тлі АІТ ($p < 0,05$). Водночас, відносний та абсолютний вміст Th (CD 4+) в основній групі та групі порівняння був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$).

Зміни кількісного вмісту Т-хелперів та Т-супресорів призвели до підвищення співвідношення CD4/ CD8 в основній групі та групі порівняння, які не відрізнялися між собою ($p > 0,05$), однак мали підвищений показник у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,001$).

Суттєве підвищення рівня NK (CD 16+), у порівнянні з контрольною групою та нормативними значеннями, було виявлене і в основній групі, і у групі порівняння ($p < 0,001$).

При оцінці параметрів рівнів імуноглобулінів А, Е, М і G у сироватці крові не було виявлено відмінностей між групами ($p > 0,05$). Однак рівень sIgA у сироватці крові та ротовій рідині у жінок з АІТ відрізнявся від відповідного показника контрольної групи. В основній і групі порівняння рівень sIgA у сироватці крові та у ротовій рідині був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Рівень ІL-8 в основній групі не відрізнявся від рівня у групі порівняння ($p > 0,05$), але у 6 разів перевищував відповідний показник у контрольній групі ($p < 0,001$). Рівень ІFN- γ теж не відрізнявся в основній групі та групі порівняння, однак був у 2,5 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$).

При кількісному визначенні СRР в основній групі та групі порівняння не було виявлено достовірних відмінностей. В обох групах показник у 1,6 разів перевищував відповідний показник контрольної групи ($p < 0,001$).

При вивченні рівня АМГ на 2–3-й день спонтанного чи індукованого гестагенами МЦ виявилось, що у жінок з АІТ (в основній групі – $4,5 \pm 0,5$ нг/мл; у групі порівняння – $4,3 \pm 0,4$ нг/мл) АМГ у 1,8 разів нижчий, ніж у контрольній групі – $8,3 \pm 0,5$ ($p < 0,001$). У віці понад 30 років частота високого рівня АМГ у жінок з безпліддям на тлі АІТ достовірно нижча, ніж у жінок з безпліддям без тиреоїдної патології, що може бути обумовлено, зокрема, негативним впливом тривалого автоімунного процесу на ОР.

Рівень Пг в основній групі ($3,3$ нг/мл) та групі порівняння ($3,2$ нг/мл) був у 4,7 разів нижчим, ніж у контрольній групі ($15,6$ нг/мл) ($p < 0,05$). В основній групі було виявлено скорочення тривалості другої фази циклу на 18,8%, зменшення середнього діаметра фолікула на 13–14 день циклу на 12,7%, підвищення частоти кістозних змін жовтого тіла у 3,2 рази, зниження індекса «жовте тіло/ об'єм яєчника» на 22,7%,

зменшення товщини ендометрію у перiovуляторний період на 15,9%, у середину другої фази циклу – на 14,8%, зниження частоти секреторної трансформації ендометрію у 2,3 рази, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження дозволили доповнити деякі ланки патогенезу безпліддя у жінок з АІТ [6]. Отже, порушення в Т-клітинній ланці імунітету (зменшення загального рівня Т-лімфоцитів, підвищення рівня CD 4+, зниження рівня CD 8+, порушення співвідношення CD 4+/ CD 8+) та дефіцит селену у харчуванні є чинниками, що призводять до утворення антитіл проти тканини ЩЗ та до розвитку АІТ. На тлі АІТ спостерігається підвищення абсолютного та відносного рівня НК-клітин у сироватці крові, зменшується вміст sIgA у сироватці крові та ротовій рідині.

При АІТ спостерігається підвищення рівня ФСГ, ЛГ, Прл, підвищується рівень естрадіолу та знижується рівень Пг. Автоімунний процес проти тканини ЩЗ може супроводжуватися автоімунним ураженням тканини яєчника та утворенням антитіл проти сперми статевого партнера. Автоімунний процес призводить до більш швидкого зменшення оваріального резерву (ОР) яєчників, що супроводжується зниженням рівня АМГ та підвищенням рівня ФСГ, а також до неповноцінності другої фази МЦ.

Враховуючи головні ланки патогенезу безпліддя при АІТ, розроблена нами схема лікування включає у себе: 1) компенсацію гіпотиреозу; 2) нормалізацію стану імунної системи; 3) стимуляцію овуляції КЦ або гонадотропінами; 4) підтримку другої фази циклу препаратами прогестеронового ряду.

З урахуванням основних ланок патогенезу, була розроблена двоетапна схема лікування безпліддя у жінок з АІТ. На першому етапі: дієта з оптимізованим вмістом селену; еутирокс у дозі, призначеній ендокринологом; імунотерапія («Біовен-моно» у дозі 300 мкг/кг в/в крапельно №3 з інтервалом 3 тижні); дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 15 по 28 день. На другому етапі: дієта з оптимізованим вмістом селену; еутирокс у дозі, призначеній ендокринологом; з метою стимуляції овуляції використовували кломіфена цитрат або гонадотропіни («Гонал»); з метою індукції дозрівання фолікула – ХГЛІ 10 тис. ОД; програмований статевий контакт; дидрогестерон по 10 мг 2 рази на добу з 15 по 28 день МЦ.

Розроблена схема лікування позитивно впливала на імунний статус пацієнток (див. табл.). Так, у жінок основної групи, у порівнянні

з групою порівняння, відбулося підвищення абсолютного вмісту Т-лімфоцитів на 30,7%, Т-супресорів – на 6%, зниження абсолютного вмісту Т-хелперів на 6,7%, натуральних кілерів – на

7,3%, підвищення рівня sIgA у слині на 21,8 %, зниження рівня IL-8, IFN- γ , CRP майже на 30%, зниження рівня АТ-ТПО та АСА у 2,1 рази, АТ-ТГ – у 1,5 рази, середнього рівня АОА – на 21%.

Таблиця. Динаміка показників імунітету обстежених жінок під час лікування

Показник, од.виміру	Групи обстежених жінок				
	Основна, n=42		Порівняння, n=42		Контрольна, n=42
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
АТ-ТПО, Од/мл	283,1 \pm 37,8	32,6 \pm 3,0 ^{2,3}	290,6 \pm 31,5	68,8 \pm 5,7 ^{1,2}	26,8 \pm 1,8
АТ-ТГ, МО/мл	169,8 \pm 16,4	67,7 \pm 4,0 ^{2,3}	167,2 \pm 12,8	103,6 \pm 6,7 ^{1,2}	63,5 \pm 4,6
АОА, Од/мл	8,5 \pm 0,6	6,4 \pm 0,4 ^{2,3}	8,5 \pm 0,6	8,1 \pm 0,6 ²	7,0 \pm 0,3
АСА, Од/мл	68,8 \pm 4,3	31,7 \pm 2,1 ^{2,3}	68,4 \pm 4,5	67,2 \pm 4,3	37,5 \pm 0,1
T (CD 3+), %	72,5 (ДІ 72–73)	73,5 (ДІ 73–74) ^{2,3}	72 (ДІ 72–73)	73 (ДІ 72–74) ¹	73,5 (ДІ 72–75)
Th (CD 4+), %	35 (ДІ 34–36)	33 (32–34) ^{2,3}	35 (ДІ 34–36)	34 (ДІ 33–35) ^{1,2}	33 (ДІ 32–34)
Ts (CD 8+), %	21 (ДІ 20–22)	22 (ДІ 21–23) ^{2,3}	21 (ДІ 20–22)	21,5 (ДІ 21–22) ^{1,2}	22 (ДІ 21–23)
NK (CD 16+), %	18 (ДІ 17–19)	15 (ДІ 14–16) ^{2,3}	18 (ДІ 17–19)	16 (ДІ 15–17) ^{1,2}	14 (ДІ 13–15)
T (CD 3+), 10 ⁹ /л	1,42 \pm 0,05	1,96 \pm 0,05 ^{2,3}	1,40 \pm 0,04	1,50 \pm 0,05 ¹	1,89 \pm 0,06
Th (CD 4+), 10 ⁹ /л	0,80 \pm 0,02	0,70 \pm 0,01 ^{2,3}	0,80 \pm 0,02	0,75 \pm 0,02 ^{1,2}	0,69 \pm 0,01
Ts (CD 8+), 10 ⁹ /л	0,45 \pm 0,01	0,53 \pm 0,01 ^{2,3}	0,45 \pm 0,01	0,50 \pm 0,01 ^{1,2}	0,54 \pm 0,01
CD4/ CD8	1,69 \pm 0,05	1,38 \pm 0,04 ^{2,3}	1,70 \pm 0,05	1,50 \pm 0,05 ^{1,2}	1,34 \pm 0,05
NK (CD 16+), 10 ⁹ /л	0,48 \pm 0,02	0,38 \pm 0,01 ^{2,3}	0,48 \pm 0,02	0,41 \pm 0,01 ^{1,2}	0,38 \pm 0,01
sIg A у сироватці, мг/л	2,36 \pm 0,08	2,66 \pm 0,08 ^{2,3}	2,38 \pm 0,07	2,36 \pm 0,07 ¹	2,57 \pm 0,08
sIg A у слині, мг/л	115,9 \pm 4,2	142,4 \pm 4,4 ^{2,3}	116,4 \pm 3,6	116,9 \pm 3,3 ¹	151,6 \pm 7,0
IL-8, пг/мл	53,1 \pm 5,3	24,0 \pm 2,7 ^{2,3}	50,5 \pm 5,2	34,5 \pm 3,7 ^{1,2}	8,5 \pm 0,2
IFN- γ , пг/мл	60,4 \pm 5,9	22,7 \pm 2,0 ^{2,3}	61,2 \pm 6,4	31,9 \pm 3,2 ^{1,2}	23,8 \pm 2,4
CRP, мг/л	3,4 \pm 0,3	2,0 \pm 0,1 ^{2,3}	3,4 \pm 0,3	2,8 \pm 0,3 ^{1,2}	2,2 \pm 0,1

Примітки:

¹—відмінності при порівнянні з контрольною групою статистично достовірні, p<0,05

²—відмінності при порівнянні з показниками до лікування статистично достовірні, p<0,05

³—відмінності при порівнянні з показниками групи порівняння статистично достовірні, p<0,05

В основній групі вагітність наступила у 18 (42,9%) жінок, що було достовірно більше, ніж у групі порівняння, де вагітність настала у 8 (19%) жінок (p<0,05). Частота настання вагітності в основній групі не відрізнялася від частоти настання вагітності у контрольній групі – де вагітність настала у 19 (45,2%) жінок (p>0,05). В основній групі та контрольній групі у 2 (4,8%) жінок була констатована

двоплідна вагітність, у групі порівняння двоплідних вагітностей не було (p>0,05). Таким чином, використання розробленої нами схеми лікування сприяло підвищенню частоти настання вагітності у жінок з АІТ у 2,3 рази.

Узагальнюючі вищевикладене, можна зробити декілька тезисів. Автоімунний процес проти тканини ЩЗ супроводжується автоімунним ураженням тканини яєчників, а також ак-

тивацією імунної системи жінки проти сперми статевого партнера. Так, у 28,6% жінок з безпліддям на тлі АІТ виявляється підвищений рівень АОА у сироватці крові; рівень АСА у виділеннях з цервікального каналу у жінок з АІТ вищий у 1,8 рази ($p < 0,05$). При цьому рівень АМГ знижується у 1,8 рази ($p < 0,001$), зменшується кількість антральних фолікулів та об'єм яєчників ($p < 0,05$), що свідчить про зниження ОР.

У жінок з безпліддям на тлі АІТ спостерігаються достовірні зміни у гормональному статусі та зміни характеристик МЦ: збільшення рівня ФСГ у 1,4 рази, ЛГ–у 1,7 рази, пролактину–у 3,1 рази, естрадіолу–в 1,3 рази, зниження прогестерону у 4,7 рази, скорочення тривалості другої фази циклу на 18,8%, зменшення середнього діаметра фолікула на 13–14 день циклу на 12,7%, підвищення частоти кістозних змін жовтого тіла у 3,2 рази, зниження індекса ЖТ/ОЯ на 22,7%, зменшення товщини ендометрію у перiovуляторний період на 15,9%, у середину другої фази циклу–на 14,8%, зниження частоти секреторної трансформації ендометрію у 2,3 рази, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

У жінок з безпліддям на тлі АІТ виявлено зміни у клітинному та гуморальному імунитеті: зниження абсолютного вмісту Т-лімфоцитів CD 3+ на 26,3%, CD 8+–на 15,1%, підвищення абсолютного вмісту CD 4+ на 13,8%, NK CD 16+–на 20,8%; зниження рівня sIgA у ротовій рідині на 23,4%, що супроводжується змінами у цитокіновому статусі, а саме: підвищенням рівня IL-8 у 6 разів, IFN- γ у 2,5 рази, а також підвищенням рівня CRP у 1,6 рази, у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Висновок

Патогенетично обґрунтована двоетапна схема лікування безпліддя у жінок з АІТ із застосуванням дієти з підвищеним вмістом селену та IVIg у 2,3 рази ($p < 0,05$) підвищує частоту настання вагітності при лікуванні методом контрольованої індукції овуляції.

Список літератури

1. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації/ Ф.В. Дахно// *Здоров'я України*.–2011.–№ 4.–С. 10.
2. How does the thyroid function influence the effectiveness of infertility treatment with ART? / V. Vustenko, V. Chayka, V. Kvashenko, I. Akimova.// *Giornale Italiano di Obstetricia e Ginecologia. 15th World Congress of Gynecological Endocrinology. – Firenze, 2012. –Vol. XXXIV, №1. – P. 342.*
3. Кващенко В.П. Деякі зміни в імунній системі у жінок з безплідністю на тлі аутоімунного тиреоїдиту/ В.П. Кващенко, В.В. Вустенко// *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2012.–№ 5 (453).–С. 59–60
4. Thyroid diseases and female reproduction/ G. Mintziori, P. Anagnostis, K.A.Toulis, D.G. Goulis// *Minerva Medica*.–2012.–Vol. 103, № 1.–P. 47–62.
5. Stavreus Evers A. Paracrine interactions of thyroid hormones and thyroid stimulation hormone in the female reproductive tract have an impact on female fertility/ A. Stavreus Evers// *Frontiers in endocrinology*.–2012.–Vol. 3.–P. 50.
6. Кващенко В.П. Щодо питання про патогенез порушень менструального циклу у жінок з патологією щитоподібної залози/ В.П. Кващенко, В.В. Вустенко, Г.О. Трегубенко// *Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичного здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского*.– 2009. – Т. 145, ч. III. – С. 114–117.

23.04.2014

ВУСТЕНКО В.В., КВАШЕНКО В.П.

Донецький національний медичинський університет ім. М. Горького

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЕЗЮМЕ. Цель: исследовать эффективность лечения бесплодия у женщин с аутоиммунным тиреоидитом с помощью патогенетически обоснованной схемы диагностики и лечения.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 126 женщин репродуктивного возраста с бесплодием согласно приказа Минздрава № 417 от 15.07.2011 г. 84 пациентки с бесплодием и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) были разделены на 2 группы: 42 пациентки, которые дополнительно проходили лечение по разработанной нами схеме диагностики и лечения (основная группа); 42 пациентки, проходивших лечение в соответствии с действующим протоколом (группа сравнения). 42 пациентки с бесплодием на фоне нормальной функции щитовидной железы составили контрольную группу. Всем пациенткам было проведено УЗИ органов малого таза, щитовидной железы и молочных желез, а также доплерометрия яичниковых сосудов. Проведена оценка тиреоидного статуса; определяли содержание ФСГ, ЛГ, Прл, эстрадиола, ПГ, ДГЭА-с, кортизола; проводилось иммунологическое обследование в динамике.

Результаты. Аутоиммунный процесс против ткани щитовидной железы сопровождается аутоиммунным поражением ткани яичников, а также активацией иммунной системы женщины против спермы полового партнера.

У женщин с бесплодием на фоне АИТ наблюдаются достоверные изменения в гормональном статусе и изменения характеристик МЦ: повышение уровня ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, снижение прогестерона, сокращение продолжительности второй фазы цикла, уменьшение среднего диаметра фолликула на 13–14 день цикла, повышение частоты кистозных изменений желтого тела, снижение индекса ЖТ / ОЯ, уменьшение толщины эндометрия в перiovуляторный период и в середину второй фазы цикла, снижение частоты секреторной трансформации эндометрия ($p < 0,05$).

У женщин с бесплодием на фоне АИТ выявлены изменения в клеточном и гуморальном иммунитете: снижение абсолютного содержания CD 3+, CD 8+→, повышение абсолютного содержания CD 4+, NK CD 16+; снижение уровня sIgA в ротовой жидкости, сопровождающееся повышением уровня IL-8, IFN-γ, а также повышением уровня CRP ($p < 0,05$).

У женщин с бесплодием на фоне АИТ по сравнению с контрольной группой наблюдается уменьшение угла наклона тензиограмм и увеличение ПН ($p < 0,001$), что коррелирует с количественным содержанием CD3 + в сыворотке крови и позволяет использовать определение тензиореометрических характеристик слюны в качестве дополнительного диагностического метода.

Выводы. Патогенетически обоснована двухэтапная схема лечения бесплодия у женщин с АИТ с применением диеты с повышенным содержанием селена и IVIg в 2,3 раза ($p < 0,05$) повышает частоту наступления беременности при лечении методом контролируемой индукции овуляции.

Ключевые слова: бесплодие, аутоиммунный тиреоидит, иммунный статус, гормональный статус, овариальный резерв, менструальный цикл, иммуноглобулин внутривенный, селен.

VUSTENKO V.V., KVASHENKO V.P.

Donetsk National Medical University named after M.Gorky

OPTIMIZATION OF INFERTILITY TREATMENT IN WOMEN WITH THYROID PATHOLOGY

SUMMARY. The purpose: to investigate the effectiveness of the treatment of infertility in women with autoimmune thyroiditis by means of pathogenesis-based schemes for diagnosis and treatment.

Materials and methods. 126 women of reproductive age with infertility were examined according to the rules of the Ministry of Health. 84 patients with infertility and autoimmune thyroiditis (AIT) were divided into 2 groups: 42 patients who were treated according to the schemes of diagnosis and treatment which were developed by us (study group); 42 patients were treated according to the current protocol (group of comparison). 42 patients with infertility and normal thyroid function were in the control group.

All patients had the following examination: pelvic ultrasound, ultrasound of thyroid and breast, ovarian vascular Doppler. They had evaluation of thyroid status; they were tested for levels of FSH, LH, PRL, estradiol, Pg, DHEA-S, cortisol; the immunological study was conducted in the dynamics.

Results. Autoimmune process against the thyroid tissue is accompanied by autoimmune ovarian tissue lesions and activation of the immune system against sperm of the sex partner.

In women with infertility with AIT we have observed significant changes in hormonal status and changes in the characteristics of MC: an increase of FSH, LH, prolactin, estradiol, decrease of progesterone, reduction of the length of the second phase of the cycle, the average diameter of the follicle on 13–14 day of the cycle cycle, an increased frequency of cystic changes of the corpus luteum, a lower index LC / OV, reduction of the thickness of the endometrium in the period before the ovulation and in the middle of the second phase of the cycle, reduction of the frequency of secretory transformation of the endometrium ($p < 0.05$).

In women with infertility with AIT we have found changes in cellular and humoral immunity, reduction of the absolute content of CD 3+, CD 8+→, the absolute increase in the content of CD 4+, NK CD 16+; reduction of sIgA in oral fluid, accompanied by increased levels of IL-8, IFN-γ, as well as increased levels of CRP ($p < 0.05$).

In women with infertility with AIT compared with the control group, we have found a decrease of the inclination of the tensiogram and increased ST ($p < 0.001$), that correlated with the quantitative content of CD3 + serum and so we can use tensiometric characteristics of saliva as an additional diagnostic method.

Conclusions. Pathogenetically substantiated two-step regimen in women with infertility and AIT using diets with high content of selenium and IVIg increases the pregnancy rate in 2,3 times ($p < 0.05$) while using the controlled induction of ovulation.

Key words: infertility, autoimmune thyroiditis, immune status, hormone status, ovarian reserve, menstrual cycle, intravenous immunoglobulin G, selenium.