

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО»**

ВІТЮК АЛЛА ДМИТРІВНА

УДК:618. 177 – 089. 888. 11:616. 441

**ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У
ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені
П.Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Юзько Олександр Михайлович, Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології №1

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Григоренко Петро Петрович**, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти.
- доктор медичних наук, професор **Беседін Віктор Миколайович**, Львівський національний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №1.

Захист відбудеться 25 червня 2008 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.02 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8)

Автореферат розісланий 24 травня 2008 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук,
доцент

В.О.Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В Україні частота безплідного шлюбу серед подружніх пар репродуктивного віку становить 10,0 – 15,0 %, а в окремих регіонах цей показник наближається до 20,0 %. Тобто, з 12,3 млн жінок репродуктивного віку близько 1 млн – безплідні (В.І. Паньків і співавт., 2001; Л.І. Іванюта, 2001; З.М. Дубоссарская, 2002). Враховуючи, що кожна десята сімейна пара є безплідною, проблема набуває не тільки медичного, а й соціально – демографічного та економічного значення (Л.Л. Бостанджян, 2004; В.И. Кулаков, 2006, D.W. Cramer, 2003).

Одним із ймовірних факторів жіночого безпліддя є порушення функції щитоподібної залози, що суттєво впливає на стан репродуктивної функції жінки. Дисфункція щитоподібної залози супроводжується дисбалансом статевих гормонів, розладом функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до формування гормоно-залежних захворювань і значно погіршує якість життя жінки (О.Я. Боярская, 2003; Т.М. Варламова и соавт., 2004; П.П. Григоренко, 2004; Б.М. Венцківський та співавт., 2005).

Для лікування безпліддя з успіхом застосовують допоміжні репродуктивні технології. Особливу роль відіграють методи, в яких використовують контрольовану індукцію овуляції, стимуляцію суперовуляції, маніпуляції з гаметами, зиготами, ембріонами (інсемінація спермою донора, запліднення *in vitro*, інтраплазматичне введення сперматозоона в яйцеклітину та ін.). Поєднання безпліддя та дисфункції щитоподібної залози в жінок, які готуються до допоміжних репродуктивних технологій, є одним з найменш вивчених питань сучасної медицини, хоча відомо, що тиреоїдні зміни, пов'язані з йододефіцитом, призводять до серйозних порушень у репродуктивній системі жінки (Т.К. Іркіна, 2002; З.М. Дубоссарская, 2002; М.Б. Аншина, 2004; С.Г. Перминова С.Г. и соавт., 2006). Діагностика початкових стадій та субклінічних форм тиреоїдної недостатності складна, так як в основному має стертий характер. Розвиток дисфункції щитоподібної залози взаємопов'язаний з імунними порушеннями (В.М. Беседін, 2002; В.Н. Подольский и соавт. 2004; О.М. Юзько та співавт., 2007). Багатогранність даного питання змушує раціонально підходити до визначення обсягу дослідження в жінок із патологією щитоподібної залози та порушеннями в репродуктивній сфері, а також у виборі адекватних схем корекції та лікування дефіциту йоду, змін в системі імунітету та гормонального статусу при безплідді.

Все вищевикладене стало основою щодо проведення наукових досліджень у даному напрямі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на тему: «Розробка, обґрунтування та впровадження методів діагностики, лікування та профілактики порушень репродуктивної системи

у дівчат та жінок, а також при патологічних станах в перинатальному періоді» (№ державної реєстрації 01.07 U 000123). Тема дисертації затверджена на засіданні експертної комісії АМН та МОЗ України «Акушерство і гінекологія» (протокол № 2 від 25.05.2007 р.).

Мета дослідження – підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози шляхом оптимізації діагностичних та лікувальних заходів для усунення тиреоїдної дисфункції та покращення овуляторної функції яєчників.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз медичної документації у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, які проживають в умовах природного йододефіциту.

2. Дослідити тиреоїдний статус у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози для встановлення виду патології.

3. Вивчити імунологічні показники у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози при гіпотиреозі та еутиреозі.

4. Дослідити тиреоїдний стан після корекції дисфункції щитоподібної залози у жінок із безпліддям при еутиреозі та гіпотиреозі під час стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

5. Розробити та впровадити патогенетично обґрунтовану схему діагностичних та комплексних лікувальних заходів для жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози в умовах природного йододефіциту, які лікуються в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

6. Оцінити ефективність комплексу лікувальних заходів для жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози.

Об'єкт дослідження: тиреоїдний та імунологічний статус у жінок із безпліддям під час застосування програм допоміжних репродуктивних технологій.

Предмет дослідження: дисфункція щитоподібної залози, імунологічний статус, функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози до та під час стимуляції овуляції, тиреоїдний статус до та після корекції функції залози, його взаємозв'язок з гормональною функцією яєчників і частотою настання вагітності.

Методи дослідження: клінічно-лабораторний, інструментальний, імуноферментний, імуфлюоресцентний, бактеріологічний та математично – статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше запропоновано новий підхід до діагностики тиреоїдного стану в жінок із безпліддям на основі уточнення виду дисфункції щитоподібної залози та визначення вільних фракцій трийодтироніну та тироксину, антитіл до

тиреоглобуліну та тиреопероксидази. Зазначена діагностика дозволила диференційовано та індивідуально підходити до стимуляції овуляції жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози в програмах допоміжних репродуктивних технологій (патент на корисну модель № 24684 «Спосіб лікування ендокринного безпліддя» від 10.07.2007 р.). Вперше оцінено тиреоїдний та імунологічний статус на фоні контрольованої індукції овуляції та стимуляції суперовуляції у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, яким не проводилась корекція даних змін, і в жінок, які використовували запропонований лікувальний комплекс. Вперше оцінено ефективність настання вагітності у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози після проведеної корекції.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено діагностичний алгоритм для визначення вмісту в крові тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну і вільного тироксину, антитиреоїдних антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну з метою уточнення виду дисфункції щитоподібної залози в жінок із безпліддям та лікувальний комплекс для корекції виявлених змін. З другого місяця після проведеної корекції йодної нестачі проводиться контрольована індукція овуляції, стимуляція суперовуляції та допоміжні репродуктивні технології. Результати дослідження та діагностично-лікувальний алгоритм впроваджено в роботу гінекологічних відділень вузлової клінічної лікарні станції Чернівці, Буковинського центру репродуктивної медицини та Заліщицької центральної комунальної районної лікарні. Матеріали досліджень включені до лекційного курсу занять кафедри акушерства та гінекології № 1 і кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Планування та проведення всіх досліджень виконано за період з 2005 по 2008 рр. Автором разом із науковим керівником обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Дисертантом персонально проаналізовані наукові літературні джерела з даної проблеми, проведено інформаційний пошук. Автором особисто проведено корекцію дисфункції щитоподібної залози у жінок із безпліддям, виконано клінічний аналіз стану щитоподібної залози до стимуляції овуляції та під час її у жінок із проведеною корекцією йодної нестачі та без неї. Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу. Усі лабораторні та функціональні методи дослідження виконані безпосередньо автором або за його участю. Власноруч проведено набір і обробку фактичного матеріалу, сформульовано основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові роботи та виступи.

Автором розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо відновлення репродуктивної функції у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози. Статистична обробка одержаних результатів здійснена дисертантом самостійно.

Апробація результатів роботи. Основні положення про результати дисертаційної роботи були викладені та обговорені на конференціях: «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2007); «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2007); «Досягнення та перспективи репродуктивних технологій в лікуванні безпліддя» (Київ, 2007); «Медична наука: сучасні досягнення та інновації» (Харків, 2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, у тому числі 4 у журналах, затверджених ВАК України, 1 – у збірнику, 1 – у матеріалах з'їзду та отримано патент на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 163 сторінках, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (всього 298 найменувань, що займають 32 сторінки), додатків. Робота проілюстрована 26 таблицями та 2 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріал і методи дослідження. Відповідно до поставленої мети і завдань роботи дослідження проводились у два етапи. На першому етапі проведено клінічно-статистичний ретроспективний аналіз медичної документації 150 жінок, які в подальшому підлягали проспективному дослідженню і були розділені на дві групи: контрольна – 50 соматично здорових жінок з нормальною репродуктивною функцією; основна – 100 соматично здорових жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, що проживають у регіонах з природним дефіцитом йоду. Основну групу після встановлення виду дисфункції було розподілено на 2 групи: I – 30 жінок із безпліддям при гіпотиреозі; II – 70 жінок із безпліддям при еутиреоїдному зобі. Для оцінки результативності контрольованої індукції овуляції та допоміжних репродуктивних технологій жінки основної групи з безпліддям при дисфункції щитоподібної залози були розділені на 4 підгрупи: IA – 15 жінок із безпліддям при гіпотиреозі, яким не було проведено лікування дисфункції щитоподібної залози; IB – 15 жінок із безпліддям при гіпотиреозі, яким застосовували еутирокс по 50–150 мкг/добу, йодбаланс 200 мкг/добу та гроприносин 50 мг/кг 3–4 прийоми протягом 5 – 8 днів; IIA – 35 жінок із безпліддям при еутиреозі; IIB – 35 жінок із безпліддям при еутиреозі, яким застосовували йодбаланс 200 мкг/добу та гроприносин 50 мг/кг 3 – 4 прийоми протягом 5–8 днів.

Структуру ЩЗ оцінювали пальпаторним та ультразвуковим методами. Верифікація захворювань ЩЗ проводилась сумісно з ендокринологом з урахуванням рекомендацій Наказу МОЗ України № 503 від 28.12.2002 р. Розміри щитоподібної залози та її структуру оцінювали за допомогою УЗ – системи «Аloka-110» (Німеччина) лінійним датчиком з частотою 9 – 12 мГц.

Об'єм щитоподібної залози розраховували за формулою і виражали у мл:

$$\text{об'єм ЩЗ} = [(T_1 \times Ш_1 \times Д_1) + (T_2 \times Ш_2 \times Д_2)] \times 0,479 ,$$

де Т – товщина, Ш – ширина, Д – довжина долі ЩЗ, 0,479 – коефіцієнт корекції на еліпсоїдну будову долі. Відповідно до нормативних документів, еутиреодний зуб діагностували, якщо об'єм щитоподібної залози перевищував 18 мл. Відомо, що розміри ЩЗ під час стимуляції овуляції збільшуються майже на 15 – 16 %, тому її об'єм визначали у динаміці під час лікування двічі.

Для оцінки тиреоїдного статусу жінок із безпліддям визначали у сироватці крові рівні вільного трийодтироніну (fT₃) і вільного тироксину (fT₄), антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та тиреопероксидази (АТ-ТПО) з використанням тест-систем «Хема-Медіка» (Росія), тиреотропного гормону (ТТГ), загального (Т₃) і загального (Т₄) з використанням тест-систем «Алкор Біо» (Росія) імуноферментним методом на аналізаторі «Уніплан».

Основні популяції та субпопуляції лімфоцитів Т- і В-системи імунітету були досліджені шляхом фарбування клітин в імунофлюоресцентному тесті, використовуючи моноклональні антитіла (МАТ) до структур мембран CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺ виробництва ЗАТ «Сорбент-сервис» (м. Москва).

Рівень сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G (г/л) досліджували за допомогою тест-системи «Ф-8612. IgA, IgM, IgG – ІФА. Бест-стрип» (Росія) на підставі твердофазного методу ІФА з використанням моноклональних антитіл, що мають високу специфічність до IgA, М, G. Визначали імуноглобуліновий індекс (ІГІ) – співвідношення концентрації IgG до IgM. Дослідження функціонального стану моноцитарно-макрофагальної системи (МФС) здійснювали за фагоцитарною активністю нейтрофілів, що складається з поглинальної (фагоцитарний індекс – ФІ і фагоцитарне число – ФЧ) і переварювальної (індекс завершеності фагоцитозу) здатності в реакції відновлення нітросинього тетразолу (НСТ-тест).

Засідання експертів комітету з біоетики (КЕ) НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України прийняло рішення про схвалення вищезазначеного клінічного дослідження, яке відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних досліджень (протокол засідання КЕ № 2(37) від 04.02.2008).

У всіх пацієнток для уточнення причини безпліддя проводилась лапароскопія загально-прийнятою методикою з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина). Контрольовану індукцію овуляції, стимуляцію суперовуляції, маніпуляції з гаметами, зиготами, ембріонами (інсемінація спермою донора, запліднення in vitro, інтраплазматичне введення сперматозоона в яйцеклітину та ін.) проводили згідно з наказом МОЗ України № 24 від 04.02.1997 р.

Лікування жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози базувалось на використанні препаратів йодбаланс , еутирокс у вигляді монотерапії при еутиреодному зубі та в

комбінації при гіпотиреозі та призначали препарат гроприносин для корекції імунологічних змін.

Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика» та STATGRAFICS для NB ACER Aspire 5052.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Ретроспективний аналіз показав, що в досліджуваних жінок не враховувався стан щитоподібної залози. У рамках проспективного дослідження після комплексного обстеження щитоподібної залози нами встановлено, що із 100 пацієнок у 30 (30,0 %) мав місце гіпотиреоз, у 70 (70,0 %) – еутиреоз.

Вік жінок, які були включені у дослідження, коливався від 20 до 44 років і складав, у середньому, $29,22 \pm 4,9$ років та не відрізнявся між сформованими групами хворих. Щодо захворюваності в дитячому та підлітковому віці (скарлатина, краснуха, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа) було виявлено, що кожна п'ята жінка ОГ мала супутню соматичну патологію. Серед обстежених жінок ОГ службовці становили $48,0 \pm 4,9$ %, домогосподині – $31,0 \pm 4,6$ %, робітниця – $12,0 \pm 3,2$ %, студенти – $9,0 \pm 2,9$ %. У КГ, відповідно $42,0 \pm 6,9$ %, $48,0 \pm 7,1$ %, $8,0 \pm 3,8$ %, $2,0 \pm 1,9$ % ($p > 0,05$). У жінок ОГ, порівняно з жінками контрольної групи, частіше зустрічались вегетосудинна дистонія, гіпертонічна хвороба I–II ступеня, патологія шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, синдром подразненого кишківника), хронічний пієлонефрит, хронічний цистит. Первинне безпліддя мало місце у 52 (52,0 %), а вторинне — у 48 (48,0 %) хворих ОГ.

Тривалість безпліддя у шлюбі в обстежених жінок коливалася від 2,5 до 14,9 років і в середньому становила $8,7 \pm 1,4$ років. Оперативні втручання на органах черевної порожнини і малого тазу були проведені в 39 (39,0 %) хворих ОГ та у 6 (12,0 %) контрольної. У 13 (13,0 %) хворих ОГ в анамнезі були оперативна (сальпінгооваріолізис та неосальпінгостомія) і діагностична лапароскопії. Менархе у жінок ОГ встановилося, в середньому, в $12,3 \pm 0,86$ років, що відповідає віковій нормі регіону і вірогідно не відрізнялось від часу появи менархе у жінок КГ. Регулярний ритм менструацій у жінок ОГ встановився в середньому через $7,4 \pm 0,7$ місяців. До початку захворювання регулярний менструальний цикл мав місце в усіх жінок ОГ. На момент звернення в клініку тільки 25 (25,0 %) жінок ОГ інших скарг, крім безпліддя, не пред'являли. Скарги на значні по об'єму та тривалі менструальні виділення пред'являли 17 (17,0 %) жінок, альгодисменореєю відмічали 22 (22,0 %) жінки, гіпоменореєю – 20 (20,0 %) та аменореєю – 4 (4,0 %) жінок. У 12 (12,0 %) пацієнок були рясні виділення з піхви, у 26 (26,0 %) діагностовано синдром хронічного тазового болю. Кольпіти різної етіології були в 67,0 % жінок ОГ. У 7,0 % хворих ОГ мали місце післяпологові, а у 16,0 % – післяабортні ускладнення запального характеру. У жінок ОГ та КГ кількість абортів в основному, не відрізнялась: кількість артіфікаційних абортів перевищувала мимовільні на 9,0 %, що перевищується з даними літератури при безплідді. Кількість пологів у жінок ОГ в порівнянні з КГ була меншою ($p < 0,05$), так як основну групу сформовано з

жінок із безпліддям, у частини з яких воно було вторинним. У 29 (29,0 %) чоловіків жінок ОГ були виявлені ознаки астенотератозооспермії та запального процесу. Нормозооспермія була у 71 (71,0 %) чоловіків. Усім обстеженим подружнім парам проведено скринінг на захворювання, що передаються статевим шляхом. У разі виявлення інфекційного агенту вони були проліковані та підготовлені до програм допоміжних репродуктивних технологій. Також згідно з нормативними документами зазначеним жінкам було визначено гормональний статус, який, за нашими даними, не був основною причиною безпліддя (E₂, П, Прл, ФСГ, ЛГ, К).

Відомо, що клінічні прояви дисфункції щитоподібної залози мають стертий характер. Жінки ОГ в залежності від рівня ТТГ та Т₄ в крові були поділені на дві групи: з низьким рівнем – 30 жінок (гіпотиреоз) та з нормальним рівнем – 70 жінок (еутиреоз), Тобто, розподіл жінок за видом тиреоїдної патології, крім клінічних даних та даних УЗ – дослідження, базувався, в основному, на визначенні рівнів гормонів щитоподібної залози в сироватці крові (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень тиреотропного та тиреоїдних гормонів у крові в жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, (M±m)

Досліджувані показники	Групи обстежених жінок		
	I група (n=30)	II група (n=70)	Контрольна група (n=50)
ТТГ, мМО/л	4,62±0,03*	2,81±0,02*	2,52±0,02
Т ₃ , пкмоль/л	1,18±0,05*	1,12±0,01*	2,71±0,04
Т ₄ , нмоль/л	52,10±1,19**/**	108,71±1,07	110,82±1,07
fТ ₃ , пмоль/л	6,97±0,02	4,08±0,01*	7,93±0,02
fТ ₄ , пмоль/л	9,14±0,24*	9,78±0,18*	19,79±0,2

Примітки: * – різниця вірогідна в порівнянні з контрольною групою (p<0,05);

** – у порівнянні з II групою.

Із представлених свідчень табл. 1 видно, що в групі жінок із безпліддям при гіпотиреозі відмічається підвищення концентрації ТТГ до 4,62±0,03 мМО/л на фоні знижених показників Т₃ до 1,18±0,05 пкмоль/л, Т₄ до 52,10±1,19нмоль/л та fТ₄ до 9,14±0,24 пмоль/л, причому, рівень Т₄ знижений в 2 рази в порівнянні з контролем (p<0,05), що відповідає стану гіпотиреозу і підтверджує низьку функціональну активність ЩЗ у цієї групи жінок. У жінок із безпліддям при еутиреозі відмічається зниження Т₃ до 1,12±0,01 пмоль/л, fТ₃ до 4,08±0,01 пмоль/л та fТ₄ до 9,78±0,18 пмоль/л, що свідчить про синдром «низького Т₃» та дефіцит йоду в ендемічному регіоні.

При вивченні показників титру антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази у жінок із

безпліддям при дисфункції щитоподібної залози встановлено, що у I групі, де були жінки з безпліддям при гіпотиреозі, титр антитіл до ТГ був високим у 19 (63,3 %) обстежених, до ТПО – у 25 (83,3 %). У 2 жінок відмічено титр АТ до ТГ в розведенні 1:10000, 1:1000 – у 17 (56,6 %). Титр антитіл до ТПО в розведенні 1:10000 – у 3 (10,0 %), 1:1000 – у 22 (73,3 %) жінок. У контрольній групі високого титру не було. У II групі, до якої війшли жінки з безпліддям при еутиреοїдному зобі, високого титру (1:10000) не встановлено. Тільки у 36 (51,4 %) жінок був титр АТ до ТГ 1:1000 і титр антитіл до ТПО у 18 (25,7 %) жінок. Титр антитіл до ТГ і ТПО 1:100 (верхня межа норми) був в 11 (36,6 %) жінок I групи та в 31 (44,3 %) – II групи; до ТПО, відповідно, – у 14 (46,6 %) та у 33 (47,2 %).

Відомо, що на стан імунітету в жінок із безпліддям впливає багато чинників, серед яких чільне місце займає стан щитоподібної залози. У зв'язку з цим нами було ретельно обстежено стан імунної системи у всіх досліджуваних жінок. У жінок із безпліддям при гіпотиреозі кількість лейкоцитів була знижена у порівнянні з контролем ($6,84 \pm 0,02$ і $7,01 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, відповідно, $p < 0,05$). У групі жінок із безпліддям та еутиреοїдним зобом кількість лейкоцитів відповідала показнику КГ ($7,12 \pm 0,02$ і $7,01 \pm 0,02$ відповідно). Вірогідної різниці у відсотковому вмісті лімфоцитів у жінок усіх груп не встановлено (28,12 \pm 1,04 % у I групі, 24,21 \pm 1,02 % у II групі і 25,9 \pm 1,14 % у контролі). При оцінці субпопуляційного складу Т-клітин встановили, що рівень CD3+ -клітин (загальна кількість Т-лімфоцитів) знижувався до 48,02 \pm 1,34 % у жінок із безпліддям при гіпотиреозі, та до 49,25 \pm 1,57 % при еутиреοїдному зобі (58,3 \pm 1,4 % у контролі). Тобто, у регуляторній ланці Т-клітин були виявлені істотні зміни в порівнянні з контролем. Встановлено підвищення абсолютних і відносних показників Т-хелперів у I групі у порівнянні з контролем (31,75 \pm 1,34 % проти 28,20 \pm 1,30 %), однак при цьому була виявлена чітка тенденція змін у бік зниження концентрації Т-супресорів (CD8+ -клітин). Слід зазначити, що коли в групі з гіпотиреозом відзначено достовірне ($p < 0,05$) зниження вмісту CD8+ -клітин порівняно з контролем (21,60 \pm 1,20 % у I групі і 27,1 \pm 1,4 % у КГ), то в групі з безпліддям та еутиреοїдним зобом абсолютні та відносні показники відповідали показникам контрольної групи. Прогресуюче зменшення субпопуляції Т-супресорів (CD8+ -клітин), яке виявлене нами в групі жінок із безпліддям при гіпотиреозі, свідчить, на наш погляд, про збільшення аутоагресії і підвищення ізосенсибілізації.

За рахунок зниження вмісту Т – супресорів відбулося вірогідне збільшення ІРІ у жінок ОГ (тобто співвідношення Т – хелперів (CD4+ -клітин) до Т-супресорів (CD8+ -клітин), особливо виражене в I групі – 1,46 %.

Також спостерігалось значне підвищення активності ПКК, особливо в I групі (14,02 \pm 1,24 % і 9,42 \pm 1,03 % – у контролі $p < 0,05$). Важливою роллю ПКК (CD16+ -клітин) є регуляція діяльності В-лімфоцитів (CD22+ -клітини). У наших дослідженнях виявлено зростання активності останніх у

всіх жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ ($12,93 \pm 1,01$ % у I групі, $10,07 \pm 0,87$ % у II групі і $8,41 \pm 0,72$ % у контролі ($p < 0,05$). Збільшення вмісту В-лімфоцитів є відображенням процесу активації продукції аутоантитіл до субстанцій плодового яйця.

Причиною дисфункції системи регуляторних Т-лімфоцитів може бути вроджене чи набуте порушення діяльності тимусу як центрального органу імунної системи, що відповідає за дозрівання та диференціювання всіх субпопуляцій Т-лімфоцитів. При цьому на периферію компенсаторно можуть іти незрілі Т-клітини (недиференційовані 0-клітини), що зумовлює підвищення їх вмісту в крові в жінок із безпліддям при еутироїдному зобі ($p < 0,05$). Прогресуюче зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+-клітин) і підвищення концентрації В-лімфоцитів (CD22+-клітин) характеризується істотними зменшеннями значення Т/В – індексу у всіх жінок із безпліддям та дисфункцією ЩЗ.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що зміни імунного статусу в жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ неоднорідні. При комплексній оцінці характеру й ступеня змін клітинної ланки імунітету стає очевидним, що в максимально вираженій формі вони спостерігаються в жінок при безплідді та гіпотиреозі. Вивчення взаємозв'язку між параметрами показників імунітету дозволило виявити ознаки імунного дисбалансу, ранньої імунодепресії у жінок із безпліддям при гіпотиреозі. Концентрація IgA збільшувалася в жінок із безпліддям при гіпотиреозі (до $2,98 \pm 0,14$ г/л, контроль – $1,85 \pm 0,06$ г/л $p < 0,05$). У жінок із безпліддям при еутироїдному зобі показник концентрації IgA відповідав показнику контрольної групи ($1,89 \pm 0,05$ г/л і $1,85 \pm 0,06$ г/л). Збільшення вмісту IgA розглядається нами як компенсаторна реакція внаслідок змін, що відбуваються в гуморальній ланці імунітету. Зростання концентрації IgM спостерігалось у всіх жінок ОГ при гіпотиреозі $1,57 \pm 0,11$ г/л, а при еутиреозі – $1,21 \pm 0,12$ г/л, у контролі – $1,14 \pm 0,32$ г/л, $p < 0,05$. Вміст IgG був знижений у всіх жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ в порівнянні з контролем на 20–30 %. При цьому, максимальне зниження концентрації IgG відзначено в жінок із безпліддям при гіпотиреозі (до $10,28 \pm 0,75$ г/л). Саме за рахунок зменшення концентрації IgG у жінок із безпліддям при гіпотиреозі у 1,8 рази знижувався ІРІ.

Отже, найбільш інформативним показником для діагностики ендокринного безпліддя при дисфункції ЩЗ слугує концентрація IgG та індекс його співвідношення з IgM, а також основних сироваткових блокуючих факторів, які, будучи плацентарними імуноглобулінами, попереджають розвиток імунного конфлікту. Під час безконтрольного прогресуючого утворення ЦІК виникає те чи інше аутоімунне захворювання. Крім того, комплекси антиген-антитіло також погіршують функцію Т-супресорів. Зіставляючи співвідношення IgG і ЦІК у жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ, ми доходимо висновку, що підвищення ЦІК відбувається за рахунок включення в імунні комплекси переважно IgG.

Стан фагоцитарної активності нейтрофілів у жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ набуває аутоімунного генезу. Хоча відносний вміст сегментноядерних нейтрофілів (СЯН) не підвищувався в двох групах у порівнянні з контролем, їх абсолютна кількість була вірогідно вищою в I групі. На цьому фоні знижувався функціональний статус фагоцитуючих клітин практично в обох групах. Насамперед знижувався відсоток фагоцитуючих клітин серед загальної популяції СЯН (ФІ), і, крім того, встановлено зниження здатності кожного фагоцитуючого СЯН поглинати тест-частки (ФЧ). Найбільш виражене вірогідне зниження ФІ і ФЧ виявлено в групі жінок із безпліддям при гіпотиреозі у порівнянні з контролем (ФІ – $73,95 \pm 1,15$ %, ФЧ – $2,56 \pm 0,17$ ум. од., у контролі – $89,80 \pm 1,14$ і $3,64 \pm 0,15$ ум. од. відповідно, $p < 0,05$). Спостерігалась тенденція до пригнічення переварювальної здатності нейтрофілів, обумовленої індексом завершеності фагоцитозу, яке в жінок із безпліддям при гіпотиреозі склало $0,69 \pm 0,02$ ум. од. ($p < 0,05$), у II групі – $0,89 \pm 0,01$ ум. од., що відповідало нижній межі показника контрольної групи ($0,94 \pm 0,01$ ум. од.).

У великій кількості ЦК інгібують функцію фагоцитуючої мононуклеази, що підтверджується отриманими результатами. Утворюються власні антигенні структури, що трансформуються в аутоантигени при розпаді фагоцитів. Відбувається агравація аутоімунної патології з появою аутоантигенів.

Таким чином, проведені дослідження з оцінки стану імунної системи у жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ свідчать, що механізм імунних взаємодій досить складний. Нами виявлена дисфункція імунної системи і пригнічення активності факторів імунітету, підвищення процесів аутоагресії, що підтверджується наступними показниками: високою літичною активністю ПКК збільшенням кількості аутоімунних лімфоцитотоксичних антитіл пропорційно варіанту досліджуваної патології; підвищеною концентрацією ЦК, прогресуючим зростанням рівня IgM у сироватці крові.

Нами розроблений алгоритм діагностики та комплексної терапії в жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ, що включав скринінгове визначення аутоантитіл до тиреоглобуліну та тиреоїдної пероксидази, визначення тиреотропного гормону (ТТГ) і вільних фракцій тиреоїдних гормонів, УЗД ЩЗ, скринінг на наявність аутоімунних порушень ЩЗ (антитіла до ТГ та ТПО) до початку програм допоміжних репродуктивних технологій; контроль ТТГ та вільних фракцій тиреоїдних гормонів усім жінкам з високим титром антитіл до ТГ та ТПО не менше 2-х разів до та після проведеної терапії та одноразово протягом одного місяця (щомісячно у випадку вагітності), замісну гормональну терапію L – тироксином з визначенням адекватності дози не менше 1 разу на місяць при встановленому первинному гіпотиреозі.

Лікування жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ ми починали з корекції дисбалансу тиреоїдних гормонів. Основною метою лікування гіпотиреозу було досягнення еутиреоїдного стану та підтримка його адекватною замісною терапією, при якій нами враховувались наступні

моменти: збільшення дози еутироксу (левотироксину), оскільки під час стимуляції овуляції відбувається збільшення потреби в T_4 ; підвищення дози еутироксу (левотироксину) на 50 мкг відразу після встановленого діагнозу дисфункції щитоподібної залози ще до початку застосування допоміжних репродуктивних технологій для уникнення самовільного викидня у жінок із безпліддям при гіпотиреозі. При досягненні вагітності – збільшення дози еутироксу (левотироксину) на 30–40 % від початкової дози; контроль рівня ТТГ і fT_4 кожні 8–10 тижнів; підтримування низьконормального (менше 2 мМО/л) рівня ТТГ і висококонормального рівня fT_4 . При діагностованому гіпотиреозі жінкам відразу призначалась повна замісна доза еутироксу (2,3 мкг/кг маси) без збільшення у процесі лікування; після закінчення вагітності доза еутироксу (левотироксину) знижувалась до звичайної (1,6–1,8 мкг/кг маси).

Еутирокс (левотироксин) призначали щодня вранці за 30 хвилин до сніданку. Якщо у жінки з безпліддям виявляли підвищений рівень ТТГ (більше 4 мМО/л), то їй відразу ж призначався еутирокс (левотироксин). При діагностованому первинному гіпотиреозі в жінок із безпліддям ми розпочинали замісну терапію еутироксом у дозі 50–150 мкг/добу. Контролем адекватно підібраної дози служив загальний стан жінок і визначення в сироватці крові ТТГ і fT_4 один раз у два тижні. Доза тиреоїдних гормонів залежала від ступеня вираженості тиреоїдної недостатності. Корекція дисфункції ЩЗ проводилася разом з ендокринологом. Комплекс лікувальних заходів у жінок із безпліддям при дисфункції ЩЗ включав обов'язкову корекцію порушень аутоімунної ланки імунітету (глюкокортикоїди, імуномодулятори) та антибактеріально-вірусну терапію. Усім жінкам із безпліддям при дисфункції ЩЗ при першому звертанні до лікаря проводили дослідження імунологічного статусу та аутоімунних реакцій (антитіл до ТГ, ТПО). Слід врахувати, що нелікована дисфункція ЩЗ – фактор підвищеного ризику мимовільного переривання бажаної вагітності. Лікування еутиреоїдного зобу полягало в призначенні йодиду калію в дозі 200 мкг/добу. Незважаючи на те, що в патогенезі дисфункції ЩЗ йод може відігравати провокуючу роль, у жінок із безпліддям, що проживають у йод-дефіцитних регіонах, застосовують комбінацію препаратів йоду й тироксину.

Наступним завданням нашої роботи було визначення в жінок із безпліддям впливу контрольованої індукції овуляції (КІО) та стимуляції суперовуляції у жінок з попередньо відкорегованою дисфункцією щитоподібної залози та ліквідованою імуносупресією на стан цієї залози.

Згідно з результатами досліджень, рівень ТТГ вірогідно збільшується в усіх групах до $6,17 \pm 0,03$ мМО/л та $4,19 \pm 0,02$ мМО/л на день пункції фолікулів та залишався на такому ж рівні через 2 тижні після ембріотрансферу. Рівень T_3 вірогідно знижувався до $1,15 \pm 0,05$ пмоль/л та $1,14 \pm 0,01$ пмоль/л в обох групах на день пункції фолікулів і залишався на цьому ж рівні на 14-й день після ембріотрансфера. У першій групі рівень T_4 вірогідно зменшувався в 1,5 рази

(78,3±1,14 нмоль/л) у порівнянні з контролем (110,82±1,07 нмоль/л) під час контрольованої індукції овуляції. На 14-й день після ембріотрансферу рівень T_4 підвищувався в усіх групах до 83,17±1,15 нмоль/л та 139,73±1,07 нмоль/л. Підвищення рівня T_4 може бути пов'язано з підвищеною секрецією ТТГ. Естрогени опосередковано через підвищення синтезу в печінці тироксинзв'язуючого гормону (ТЗГ) можуть підвищувати рівень загального T_4 . Рівень E_2 в крові у пацієнок вірогідно підвищувався в усіх групах за рахунок стимуляції овуляції. У свою чергу, високий рівень E_2 призводить до зниження вмісту вільного fT_4 і підвищення рівня T_4 .

Висока частота гіпотиреозу у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози свідчить про тривалий перебіг захворювання і поглиблення тиреоїдної дисфункції під час застосування програм допоміжних репродуктивних технологій.

Аналіз показників клітинної ланки системи імунітету в жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, яким під час стимуляції суперовуляції запропоновано лікувальний комплекс при порівнянні з групами, в яких жінки не отримували його свідчив про зниження загального пулу Т-лімфоцитів (Т-CD 3+ лімфоцитів) на 18,8 %, Т-активних лімфоцитів на 25,6 %, що призводить до зниження на 8,5 % ефекторного індексу. Зниження загального пулу Т-лімфоцитів у жінок із безпліддям здійснювалося, в основному за рахунок Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів (Т-CD 4+ лімфоцитів). Їх відносна кількість була зниженою на 24,0 %, а відносна кількість Т-лімфоцитів – супресорів/ цитолітичних (Т-CD 8+ лімфоцитів) – на 10,8 %. Слід відмітити, що у всіх пацієнок спостерігалися зміни в імунній системі. У 62,5 % було вірогідне зниження Т-лімфоцитів, Т-активних лімфоцитів та Т-лімфоцитів хелперів / індукторів, у 12,5 % – вірогідне зниження Т-активних лімфоцитів у поєднанні зі зниженням Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів. Невірогідне зниження Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів спостерігалось в 12,5 %, невірогідне зниження Т-активних лімфоцитів і Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів теж у 12,5 %. Вищевказані імунні порушення визначалися на гіпоестрогеновому фоні. Невірогідне зниження Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів (Т-CD4+-лімфоцитів) відмічено у 11,1 %. Про стан гуморальної імунної відповіді судили за відносною кількістю зрілих В-лімфоцитів (В – CD22+), за концентрацією імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG і IgA) у сироватці периферичної крові, за концентрацією загальних циркулюючих імунних комплексів та за аналітичним коефіцієнтами, що характеризують імуноглобулінсекреторну функцію В-лімфоцитів.

Виходячи із наведених даних, можемо зробити висновок, що показники гуморальної ланки системи імунітету в жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози практично не змінювалися. Слід відзначити лише зниження на 18,1 % В-лімфоцитів. У жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози збільшені відносна кількість 0-лімфоцитів на 51,3 % та титр аутоімунних лімфоцитотоксичних антитіл на 35,1 %. У жінок із безпліддям, які під час стимуляції суперовуляції приймали запропонований нами лікувальний комплекс, показники клітинної ланки

системи імунітету були іншими. У клітинній ланці системи імунітету в жінок із безпліддям на фоні прийому препарату йодбаланс та еутирокс із гропренасин були невірогідними зміни Т-активних лімфоцитів та Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів, що може бути свідченням позитивного впливу на стан імунної системи даної терапії. При дослідженні стану гуморальної імунної відповіді у жінок із безпліддям (визначення зрілих В-лімфоцитів (В – CD22+) імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG і IgA) у сироватці периферичної крові) на фоні прийому препаратів та в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи встановлено наступні зміни: показники гуморальної ланки системи імунітету в жінок із безпліддям практично не змінювалися, відмічено нормалізацію кількості 0-лімфоцитів та титру аутоімунних лімфоцитотоксичних антитіл. Враховуючи наявність змін в імунній системі в жінок із безпліддям і нормалізацію показників даної системи при порівнянні з контрольною групою, ми провели статистичний аналіз отриманих результатів, у яких були відмічені найбільш вірогідні зміни (Т-клітинна ланка імунної системи) непараметричними методами по Mann-Whitney (О.Ю. Реброва, 2002). Для визначення впливу стимуляції супероуляції на стан імунної системи ми порівнювали показники Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій у жінок із безпліддям до і після стимуляції супероуляції під час проведення трансвагінальної пункції фолікулів. При цьому вірогідних змін не було виявлено. Отже, стимуляція супероуляції не поглиблює вторинний імунодефіцитний стан жінок із безпліддям. При аналізі показників Т-клітинного імунітету в жінок основної групи на фоні стимуляції супероуляції до запропонованого лікування та аналогічних показників контрольної групи непараметричними методами встановлено наявність сильних негативних вірогідних змін кількості Т-лімфоцитів ($p < 0,01$), Т-активних лімфоцитів ($p < 0,001$), Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів ($p < 0,001$). Порівнюючи показники Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій у жінок із безпліддям до і після запропонованого лікування під час трансвагінальної пункції фолікулів, відмічаємо наявність сильних позитивних вірогідних змін Т-активних лімфоцитів ($p < 0,006$) та Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів ($p < 0,02$), що є свідченням позитивного впливу запропонованого лікувального комплексу на клітинну ланку імунної відповіді. Отримані результати Т-клітинної ланки системи імунітету в жінок після проведеного запропонованого лікування під час трансвагінальної пункції фолікулів і аналогічні показники в жінок контрольної групи суттєво не відрізнялися. Можна стверджувати про відсутність вірогідних змін Т-активних лімфоцитів і Т-лімфоцитів-хелперів / індукторів при наявності негативних вірогідних змін Т-лімфоцитів ($p < 0,04$) і Т-лімфоцитів – супресорів / цитолітиків ($p < 0,05$), що, можливо, є необхідним для нормальної імплантації і розвитку плодового яйця. Таким чином, запропоноване лікування позитивно впливало на стан імунної системи.

Результативність програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок досліджуваних груп із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози оцінювали за такими показниками :

наявністю овуляції в природному циклі, після контрольованої індукції; частотою запліднення в природному циклі; частотою запліднення *in vitro* (ЗІВ) та переніс ембріонів (ПБ).

Таблиця 2

Результативність допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози

Досліджувані показники	Групи обстежених жінок							
	ІА (n=15)		ІБ (n=15)		ІА (n=35)		ІБ (n=35)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Природний цикл	1	6,6 %	1	6,6 %	2	5,7 %	4	11,4 %
Контрольована індукція овуляції	1	6,6 %	2	13,3 %	4	11,42 %	9	25,7 %
Запліднення <i>in vitro</i>	1	6,66 %	2	13,3 %	3	8,57 %	5	14,3 %
Разом	3	20,0 %	5	33,3 %	9	25,7 %	13	37,2 %

У результаті контрольованої індукції овуляції в групах, де провели запропоноване лікування, результативність настання овуляції перевищувала контрольні показники в 1,6 рази при гіпотиреозі та в 1,4 рази при еутиреозі, що, безперечно, свідчило про доцільність запропонованого лікування.

Позитивним результатом лікування безпліддя ми вважали настання вагітності. У жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози на фоні стимуляції суперовуляції, які приймали запропонований лікувальний комплекс, позитивний результат лікування КІО та ЗІВ встановлено у 33,3 % жінок із безпліддям при гіпотиреозі та у 37,2 % у жінок із безпліддям при еутиреозі. У жінок, які не приймали запропонований лікувальний комплекс, позитивний результат був, відповідно, у 20,0 % та 25,7 % випадків. Вищезазначене свідчить про доцільність і необхідність корекції тиреоїдної та імунної дисфункції в жінок із безпліддям для підвищення відсотку настання вагітності та зменшенню викиднів на ранніх термінах вагітності. Комплекс діагностичних та лікувальних заходів у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози сприяв нормалізації її функції, зменшенню проявів аутоімунних реакцій, усуненню імунних порушень, що обумовило підвищення ефективності індукції овуляції, як в природних циклах, так і в лікувальних програмах з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове вирішення актуальної проблеми гінекології та репродуктивної медицини відносно визначення впливу дисфункції щитоподібної залози на стимуляцію овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям, а також науково обґрунтовано підхід до ранньої діагностики та своєчасної корекції виявлених порушень.

1. Ретроспективний аналіз медичної документації у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози свідчить про недостатнє дослідження тиреоїдного статусу в умовах природного йододефіциту, суттєве порушення менструальної функції (альгодисменорея – у 22,0 %, гіпоменорея – у 20,0 % та гіперменорея – у 17,0 %), супутню гінекологічну патологію у них, а саме: ендочервіцит – у 14,0 %, ерозивний ектропіон – у 19,0 %, синдром хронічного тазового болю – у 26,0 %, кольпіт – у 67,0 % випадків та соматичну патологію (вегето-судинна дистонія, гіпертонічна хвороба I–II ступеня, патологія шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, синдром подразненого кишківника), хронічний пієлонефрит, хронічний цистит), ніж у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

2. При визначенні тиреоїдного статусу у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози виявлено гіпотиреоз у 30,0 %, а еутиреоз – у 70,0 % жінок, причому рівень в крові T_3 становив відповідно, $1,18 \pm 0,05$ пмоль/л та $1,12 \pm 0,01$ нмоль/л; (контроль $2,71 \pm 0,04$ нмоль/л); T_4 – $52,10 \pm 1,03$ нмоль/л та $108,71$ нмоль/л (контроль $110,82 \pm 1,07$ нмоль/л); ТТГ – $4,62 \pm 0,03$ мМО/л та $2,81 \pm 0,02$ мМО/л (контроль $2,52 \pm 0,02$ мМО/л); fT_4 – $9,14$ пмоль/л та $9,78$ пмоль/л (контроль $19,79 \pm 0,2$ пмоль/л), що свідчить про суттєві зміни при гіпотиреозі. Титр антитіл до ТГ був високим у 63,3 % та 51,4 % обстежених жінок, а до ТПО – у 83,3 % та 25,7 %, в той час, як у контролі його не було виявлено.

3. При проведенні імунологічних досліджень відмічено пригнічення імунної системи у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, зокрема збільшення концентрації IgA до $2,98 \pm 0,14$ г/л та IgM до $1,57 \pm 0,11$ г/л при гіпотиреозі (контроль, відповідно, $1,85 \pm 0,06$ г/л та $1,14 \pm 0,32$ г/л, $p < 0,05$), а також зниження вмісту CD8+-клітин до $21,60 \pm 1,20$ % (контроль $27,1 \pm 1,4$ %, $p < 0,05$).

4. У жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози під час стимуляції овуляції в лікувальних програмах допоміжних репродуктивних технологій спостерігається збільшення рівня ТТГ до $2,98 \pm 0,12$ мМО/л, T_3 до $2,39 \pm 0,03$ пмоль/л, нормалізація рівня T_4 та тенденція до збільшення рівня fT_4 при гіпотиреозі, а при еутиреозі нормалізація рівня fT_4 .

5. Враховуючи отримані дані щодо змін тиреоїдного та імунного статусу у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози, вважаємо за доцільність проведення дослідження тиреоїдних гормонів в крові (ТТГ, T_3 , T_4 , fT_3 , fT_4), імунологічного статусу (IgA, IgM, CD8+-

клітин) та показників аутоімунних реакцій (антитіла до ТГ та ТПО), а також призначення лікувального комплексу з використанням препаратів йоду (йодбаланс та еутирокс) та імуномодулятора (гропренасин) перед проведенням стимуляції овуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій.

6. Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із безпліддям та дисфункцією щитоподібної залози сприяв нормалізації її функції, зменшенню проявів аутоімунних реакцій, усуненню імунних порушень, що обумовило підвищення частоти настання овуляції в природному циклі в лікувальних програмах контрольованої індукції овуляції та допоміжних репродуктивних технологій, а також настання вагітності у 33,3 % жінок при гіпотиреозі та в 37,2 % при еутиреозі, що більше відповідно, в 1,6 та 1,4 рази, ніж у жінок, які не застосовували запропонований лікувальний комплекс.

Практичні рекомендації

Першим етапом прегравідарної підготовки жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози до застосування контрольованої індукції овуляції та допоміжних репродуктивних технологій необхідно встановити вид дисфункції (рівень тиреотропного гормону, трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4), вільного трийодтироніну (fT_3), вільного тироксину (fT_4), титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), титр антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ). Контроль ТТГ та вільних фракцій тиреоїдних гормонів з високим титром антитіл до ТГ та ТПО проводити не менше 2-х разів до та після проведеної корекції та одноразово протягом одного місяця. Визначення антитіл щитоподібної залози (АТ-ЩЗ) не є критерієм для постановки діагнозу, однак їх наявність – фактор ризику порушення функції ЩЗ в подальшому, а також вони є раннім маркером несприятливого прогнозу перебігу вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Для корекції йодного дефіциту на етапі планування вагітності ми рекомендуємо призначати препарати йоду: йодбаланс 200 МО 1 р/день при еутиреоїдному зобі та комбінацію препаратів йодбаланс 200 МО 1 р/день і еутирокс в індивідуально підбраній дозі для лікування гіпотиреозу. Дозу еутироксу (левотироксину) необхідно підвищити на 50 мкг ще до початку застосування допоміжних репродуктивних технологій. При досягненні вагітності необхідно збільшити дозу еутироксу (левотироксину) на 30 – 40 % від початкової дози. При діагностованому гіпотиреозі жінкам відразу призначалась повна замісна доза еутироксу (2,3 мкг/кг маси) без збільшення у процесі лікування; Після закінчення вагітності доза еутироксу (левотироксину) знижувалась до звичайної (1,6–1,8 мкг/кг маси).

Також рекомендуємо призначати імуномодулятор гропренасин 50 мг/кг 3–4 прийоми протягом 5–8 днів з контролем імунного статусу після проведеного лікування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Юзько О. М. Функціональний стан тиреоїдної системи у жінок з безплідністю при стимуляції суперовуляції в програмі екстракорпорального запліднення / О. М. Юзько, А. Д. Вітюк // Вісник наукових досліджень – 2005. – № 2. – С. 55–56. *(Автором особисто проведено обстеження жінок із безплідністю при дисфункції щитоподібної залози, проведено оцінку його клінічного перебігу та підготовлено роботу до друку).*
2. Юзько О. М. Репродуктивна функція жінок з патологією щитоподібної залози, яких лікують за програмою допоміжних репродуктивних технологій / О. М. Юзько, А. Д. Вітюк, Т. А. Юзько // Здобутки клінічної і експериментальної медицини – 2007. – № 1. – С. 91–94. *(Автором особисто проведено обстеження жінок із безплідністю при дисфункції щитоподібної залози, проведено оцінку його клінічного перебігу та вибрано напрямок корегуючої терапії, підготовлено роботу до друку).*
3. Вітюк А. Д. Особливості патології щитовидної залози у жінок з безпліддям, що лікуються в програмах допоміжних репродуктивних технологій / А. Д. Вітюк // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2007. – Т. 143, ч. III. – С. 26–29.
4. Вітюк А. Д. Дисфункція щитоподібної залози та безпліддя: питання, що потребують вирішення / А. Д. Вітюк, О. М. Юзько // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2007 – Вип. 16, книга 3. – С. 43–48.
5. Вітюк А. Д. Допоміжні репродуктивні технології у жінок з безпліддям та патологією щитовидної залози (огляд літератури) / А. Д. Вітюк // Сімейна медицина. – 2007. – № 2. – С. 28–35.
6. Вітюк А. Д. Безпліддя та дисфункція щитовидної залози під час запліднення in vitro. / А. Д. Вітюк // Медична наука : сучасні досягнення та інновації. – Харків, 2007. – С. 16.
7. Пат. № 24684 України, МПК(2006) А61В 17/42, G01N 33/49 Спосіб лікування ендокринного безпліддя / Юзько О. М., Вітюк А. Д., Юзько Т. А. – Заявник НМАПО імені П.Л. Шупика ; Заявл. 02.03.2007 ; Опубл. 10.07.2007, Бюл. № 10. *(Науковим керівником дано рекомендації для корисної моделі, Юзько Т. А. дано консультативні рекомендації для оформлення даної роботи, автором проведено пошук та проаналізовано літературні джерела по даній темі, дослідження, обробка отриманих результатів та їх оцінка, підготовлено та подано заявку до друку).*

АНОТАЦІЯ

Вітюк А.Д. Підвищення ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України, Тернопіль, 2008.

Наукову роботу присвячено підвищенню ефективності відновлення репродуктивної функції в жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози. Вивчено частоту гіпотиреозу та еутиреозу, дано оцінку стану вродженого неспецифічного (природного) та набутого (адаптивного) специфічного імунітету у жінок із безпліддям при дисфункції щитоподібної залози. Доповнено та розширено діагностичний алгоритм для визначення гіпотиреозу та еутиреозу, дослідження антитіл щитоподібної залози, що не є критерієм для постановки діагнозу, однак їх наявність розцінювали як фактор ризику порушення функції в подальшому, а також вони є раннім маркером несприятливого прогнозу вагітності після застосування ДРТ.

Вдосконалено комплекс лікувальних заходів для корекції дисфункції щитоподібної залози та імунологічного статусу в жінок із безпліддям, які лікуються в програмах допоміжних репродуктивних технологій для нормалізації тиреоїдної функції, покращення овуляторної функцій яєчників та підвищення настання вагітності.

Ключові слова: дисфункція щитоподібної залози, безпліддя у жінок, корекція йодного дефіциту, контрольована індукція овуляції, допоміжні репродуктивні технології.

АННОТАЦИЯ

Витюк А.Д. Повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием при дисфункции щитовидной железы. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского» МЗ Украины, Тернополь, 2008.

В диссертации представлено теоретическое обоснование и предложено новое решение актуальной проблемы гинекологии и репродуктивной медицины, которая касается изучения влияния дисфункции щитовидной железы на стимуляцию овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием, а также научно обосновано подход к ранней диагностике и своевременной коррекции обнаруженных изменений.

Проведено клиничко-статистический ретроспективный анализ медицинской документации у 150 женщин, которые были разделены на две группы: контрольную – 50 соматически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией и основную – 100 соматически здоровых женщин с бесплодием при дисфункции щитовидной железы, которые проживают в регионах с естественным дефицитом йода. В дальнейшем исследовании основная группа, в свою очередь,

была разделена на две группы: I – 30 женщин с бесплодием при гипотиреозе и II – 70 женщин с бесплодием при эутиреоидном зобе. Результаты ретроспективного анализа свидетельствуют, что гиперменорея встречалась – в 17,0 % случаев, альгодисменорея – в 22,0 %, болевой синдром – в 26,0 %, эрозивный эктропион – в 19,0 %, эндоцервицит – в 14,0 %, кольпит – 67,0 % случаев у женщин с дисфункцией щитовидной железы и бесплодием. При исследовании тиреоидного статуса у женщин основной группы при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий получены следующие показатели: уровень T_3 при гипотиреозе и эутиреозе равен соответственно – $1,18 \pm 0,05$ пмоль/л и $1,12 \pm 0,01$ пмоль/л (контроль $2,71 \pm 0,04$ нмоль/л); T_4 – $52,10 \pm 1,19$ нмоль/л и $108,71 \pm 1,07$ нмоль/л (контроль $110,82 \pm 1,07$ нмоль/л), ТТГ – $4,62 \pm 0,03$ мМЕ/л и $2,81 \pm 0,02$ мМЕ/л (контроль $2,52 \pm 0,02$ мМЕ/л); fT_4 – $9,14 \pm 0,24$ пмоль/л и $9,78 \pm 0,18$ пмоль/л (контроль $19,79 \pm 0,2$ пмоль/л), при этом данный факт свидетельствует об существенных изменениях при гипотиреозе. Титр антител к ТГ был высоким у 63,3 % обследуемых женщин, а к ТПО – у 83,3 % в сравнении с контролем.

В работе показано угнетение иммунной системы при дисфункции щитовидной железы, о чем свидетельствует увеличение концентрации Ig A к $2,98 \pm 0,14$ г/л и IgM к $1,57 \pm 0,11$ г/л при гипотиреозе (контроль соответственно $1,85 \pm 0,06$ г/л и $1,14 \pm 0,32$ г/л $p < 0,05$), а также снижения содержания CD8+-клеток к $21,60 \pm 1,20$ % в сравнении с контролем ($27,1 \pm 1,4$ %, $p < 0,05$).

У женщин с бесплодием и дисфункцией щитовидной железы при стимуляции овуляции в лечебных программах вспомогательных репродуктивных технологий наблюдается увеличение уровня ТТГ к $24,15 \pm 0,05$ мМО/л, уменьшение T_3 к $1,99 \pm 0,03$ нмоль/л, нормализация уровня T_4 и тенденция к увеличению уровня fT_4 , при гипотиреозе, а при эутиреозе – нормализация уровня fT_4 .

Учитывая полученные данные об изменениях тиреоидного и иммунного статуса у женщин с бесплодием и дисфункцией щитовидной железы, считаем необходимым проведение исследования тиреоидных гормонов в крови (ТТГ, T_3 , T_4 , fT_3 , fT_4) иммунологического статуса (IgA, IgM, CD8+-клетки) показателей аутоиммунных реакций (антитела к ТГ и ТПО), а также назначение лечебного комплекса с использованием препаратов йода (йодбаланс и эутирокс) и иммуномодулятора (гропрэнасин) перед проведением стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Эффективность предложенного и использованного нами комплекса диагностических и лечебных мероприятий у женщин с бесплодием и дисфункцией щитовидной железы привел к нормализации ее функции, уменьшению проявлений аутоиммунных реакций, улучшению иммунных показателей, в результате чего повысилась эффективность индукции овуляции в лечебных программах с использованием вспомогательных репродуктивных технологий и как результат – беременность у 33,3 % при гипотиреозе и в 37,2 % – при эутиреозе.

Ключевые слова: бесплодие у женщин, дисфункция щитовидной железы,

иммунологический статус, коррекция дисфункции, контролируемая индукция овуляции, вспомогательные репродуктивные технологии.

ABSTRACT

A.D. Vityuk. Increasing the efficiency of Assisted Reproductive Technologies for women with infertility and thyroid gland dysfunction. – Manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukrainian Ministry of Health, Ternopil, 2008.

The research paper is devoted to increasing the efficiency of restoration of women's reproductive function for women with infertility and thyroid gland dysfunction. The author has studied the frequency of hypothyroidism and euthyroidism, evaluated the condition of inborn non-specific (natural) and acquired (adaptive) specific immunity of women with infertility and thyroid gland dysfunction. The author has complemented and extended the algorithm for diagnosing hypothyroidism, euthyroidism and for investigation of thyroid gland antibodies, which is not a criterion in diagnostics, yet the presence of such antibodies has been evaluated as a risk factor leading to further dysfunction; they are also the early markers of poor prognosis for pregnancy after ART application.

The research paper improves the complex of treatment measures for correction of thyroid gland dysfunction and immunological status of women with infertility undergoing treatment in assisted reproductive technologies programs aimed at normalization of the thyroid function, improvement of the ovulatory function of ovaries and increasing the probability of pregnancy.

Key words: thyroid gland dysfunction, women's infertility, iodine deficit correction, assisted reproductive technologies.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КТ	– контрольна група
ОГ	– основна група
ЩЗ	– щитоподібна залоза
ТТГ	– тиреотропний гормон
T ₃	– загальний трийодтиронін
T ₄	– загальний тироксин
fT ₃	– вільний трийодтиронін
fT ₄	– вільний тироксин
АТ-ТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО	– антитіла до тиреопероксидази
ПЦ	– природний цикл
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
КЮ	– контрольована індукція овуляції
ЗІВ	– запліднення in vitro
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології