

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

ПЕТРЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 618.17-08:616.441-008.6

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ
РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІЇ 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 державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Бойчук Алла Володимирівна**,
державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Маляр Василь Андрійович**,
Ужгородський національний університет, завідувач кафедри акушерства та гінекології медичного факультету

доктор медичних наук, професор **Беседін Віктор Миколайович**,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

Захист дисертації відбудеться 5 листопада 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» МОЗ України за адресою 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі, 1.

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

Автореферат розісланий 4 жовтня 2008 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

В.О. Синицька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Безпліддя – одна з актуальних та найскладніших медико-соціальних проблем сучасної гінекології. У 93 % випадків воно спричиняє розвиток психічного та соціального дискомфорту жінки, зниження її соціальної адаптації та професійної активності, збільшення кількості розлучень. Саме тому безпліддя це не проблема окремої особи, а загальносуспільна проблема, яка значно погіршує якість життя жіночого населення (В.В. Камінський, 2005, Л.І. Іванюта, 2006). Незважаючи на значний прогрес в лікуванні безпліддя, немає тенденції до зниження його частоти в популяції (Б.М. Венцківський, 2005, Н.Я. Жилка, 2006). В останні десятиріччя в країнах Європи спостерігається збільшення числа безплідних шлюбів, які складають 15-17 % (С.І. Жук, 2006, Ю.П. Вдовиченко, 2007).

Частота ендокринного безпліддя становить 30-40 % і, за свідченням різних авторів, коливається в межах від 15 до 50 % (В.І. Пирогова, 2007, В.К. Чайка, 2008). Протягом останніх років зафіксовано зростання частоти патології щитоподібної залози в популяції. Тиреоїдна гіпофункція, навіть на субклінічному рівні, викликає відхилення від нормального функціонування репродуктивної системи: порушення менструального циклу, безпліддя, розвиток доброякісних дисгормональних захворювань статевих органів і молочних залоз. Вище вказані зміни зумовлені центральними регуляторними механізмами тиреоїдної і репродуктивної систем і реалізуються через прямий чи опосередкований вплив пролактину (В.А. Маляр, 2006, В.В. Камінський, 2007). При гіперпролактинемії знижується чутливість гіпоталамусу до естрогенів, внаслідок чого порушується секреція ліберинів, гальмується виділення гонадотропних гормонів гіпофізом, знижується чутливість яєчників до гонадотропінів, і, таким чином, пригнічується стероїдогенез в яєчниках (О.М. Юзько, 2007).

Молекула пролактину може існувати в різних ізоформах, які відрізняються молекулярною масою і, відповідно, біологічними властивостями. Саме гетерогенністю молекули пролактину можна пояснити появу клінічних проявів гіперпролактинемії у жінок з нормальним рівнем гормону та їх відсутність при лабораторній гіперпролактинемії (Т.Ф. Татарчук, 2006, В.М. Беседін, 2007, Cattaneo F., Kappeler D., Miller B., 2001).

У літературі описані механізми змін в репродуктивній системі у жінок з гіпертиреозом, існують класичні підходи до лікування цих порушень, узгоджено тактику ведення таких хворих з ендокринологами. Проте, донині немає чітко сформульованих алгоритмів діагностики і послідовності корекції ендокринного гомеостазу у жінок з дисфункцією репродуктивної системи на фоні гіпотиреозу, особливо при субклінічних формах, що і зумовило пошук нових підходів до лікування гіпоталамо-гіпофізарних порушень у таких жінок.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана за планом наукових досліджень державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» «Патогенетичне обґрунтування порушень функції яєчників та їх лікування у жінок з екстрагенітальною патологією» (номер державної реєстрації 0107U004458). У її виконанні здобувачем проведено дослідження, які стосуються змін функції яєчників у жінок з субклінічним гіпотиреозом. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією «Акушерство та гінекологія» АМН та МОЗ України (протокол № 3 від 29.04.2005)

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування порушень репродуктивної системи шляхом оптимізації алгоритму діагностики та розробки патогенетично обґрунтованої етапної диференційованої корекції гіпоталамо-гіпофізарних співвідношень у жінок з дисфункцією щитоподібної залози.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз карт жінок, які спостерігалися з приводу ендокринного безпліддя, для виявлення розповсюженості серед них патології щитоподібної залози та її впливу на репродуктивну функцію.

2. Дослідити характер менструальної функції, гормональний статус, тести функціональної діагностики, кольпоцитограму, секрет молочних залоз, ультрасонографічні параметри внутрішніх статевих органів та молочних залоз у жінок з субклінічним гіпотиреозом.

3. Вивчити ефективність застосування традиційної замісної монотерапії субклінічного гіпотиреозу L-тироксином для відновлення нормального функціонування репродуктивної системи у жінок з ендокринним безпліддям.

4. Розробити клінічні та лабораторні критерії вибору дофамінергічних препаратів (Мастодинон, Циклодинон, Бромкриптин) для корекції гіпоталамо-гіпофізарних порушень у жінок з субклінічним гіпотиреозом залежно від рівня загального пролактину, вмісту його біологічно активної фракції, кількісних та якісних проявів галактореї.

5. Розробити алгоритм застосування етапної диференційованої патогенетично-обґрунтованої терапії порушень репродуктивної системи у жінок з субклінічним гіпотиреозом.

6. Оцінити переваги запропонованого патогенетично обґрунтованого комплексу в порівнянні з традиційною монотерапією у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу.

Об'єкт дослідження: ановуляторний синдром у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу.

Предмет дослідження: рівень гіпофізарних, оваріальних, тиреоїдних гормонів, основні характеристики менструального циклу, тести функціональної діагностики, кольпоцитограма, кількісна та якісна характеристика секрету молочних залоз, ультрасонографічні параметри

внутрішніх статевих органів та молочних залоз, прохідність маткових труб у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції.

Методи дослідження: клінічними методами проводили фізикальне обстеження органів малого тазу, щитоподібної та молочних залоз; за допомогою імуноферментних методів визначали рівні гомонів (лютеїнізуючий гормон, фолікулоstimулюючий гормон, тиреотропний гормон, пролактин (загальний та біологічно активний), прогестерон, естрадіол, тироксин, трийодтиронін); мікроскопічні методи використовували для визначення якісного складу секрету молочних залоз; за допомогою цитологічних методів оцінювали естрогенну насиченість організму; ультрасонографічні методи використовували для визначення структурно-функціональних параметрів внутрішніх статевих органів, щитоподібної та молочних залоз; за допомогою рентгенологічних методів оцінювали прохідність маткових труб; математичними і статистичними методами проводили статистичну обробку отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. У жінок з субклінічним гіпотиреозом вперше визначено невідомі раніше особливості патогенетичних механізмів розвитку змін в репродуктивній системі, які пов'язані з впливом біологічно активної фракції пролактину, що клінічно проявлялися різними кількісними і якісними властивостями секрету молочних залоз у жінок з нормо- та гіперпролактинемією.

На основі проведених досліджень обґрунтовано необхідність визначення функціональної активності щитоподібної залози, рівня загального пролактину та вмісту його біологічно активної фракції у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції, що дозволило на ранніх етапах обстеження визначити характер ендокринних порушень в репродуктивній системі.

Традиційна корекція субклінічного гіпотиреозу L-тироксинам проявила низьку ефективність щодо відновлення нормального функціонування репродуктивної системи у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції.

Нове трактування ролі біологічно активної фракції пролактину дало можливість розробити патогенетично обґрунтований комплекс застосування традиційної монотерапії L-тироксинам та дофамінергічних препаратів у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу.

Вперше розроблено клініко-лабораторні критерії диференційованого застосування дофамінергічних препаратів Мастодинон, Циклодинон та Бромкриптин для усунення гіпоталамо-гіпофізарного дисбалансу залежно від рівня загального пролактину, вмісту його біологічно активної фракції, кількісної та якісної характеристик секрету молочних залоз, клінічних проявів альгодисменореї та передменструального синдрому на підставі виявлення відмінностей у ступені їх дофамінергічного впливу.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження дозволяють рекомендувати враховувати отримані показники (рівень загального пролактину, його біологічно активної фракції, кількісні та якісні характеристики секрету молочних залоз) в якості клінічних та лабораторних критеріїв диференційованого вибору дофамінергічних препаратів Мастодинон, Циклодинон та Бромкриптин для корекції гіпоталамо-гіпофізарних порушень у жінок з субклінічним гіпотиреозом.

Застосування запропонованого комплексу дало можливість значно підвищити ефективність відновлення нормального функціонування репродуктивної системи у жінок ендокринним безпліддям та підтвердило його більшу ефективність у порівнянні з традиційною монотерапією L-тироксином.

Отримані автором результати, що стосуються діагностичної та лікувальної тактики, впроваджені в роботу гінекологічних відділень та жіночої консультації Тернопільської міської комунальної лікарні № 2, Тернопільського обласного перинатального центру «Мати і дитина», університетського консультативно-лікувального центру.

Основний внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Внесок автора полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, виборі методик дослідження. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, здійснено клінічне та частково лабораторно-інструментальне обстеження хворих, оцінку та статистичне опрацювання отриманих результатів. Особисто автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і запропоновано практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднювалися та обговорювалися на VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Дитяча гінекологія – основа репродуктивного здоров'я» (Чернівці, 2004), на I міжнародній науково-практичній конференції «Науковий потенціал світу» (Дніпропетровськ, 2004), на науковій конференції Придністровського державного університету ім. Т.Г. Шевченка «Медико-биологические проблемы Приднестровья» (Тирасполь, 2005), на науково-практичній конференції «Йододефіцитні захворювання щитоподібної залози. Лікувальна тактика, лікування» (Тернопіль, 2005), на I з'їзді фізіологів СНД «Физиология и здоровье человека» (Сочи, Дагомыс, 2005), на науково-практичній конференції «Новини року в акушерстві та гінекології» (Тернопіль, 2005), на Міжнародному конгресі "Актуальні питання акушерства, гінекології і перинатології" (Судак, 2006), на науково-практичних конференціях «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2002, 2005–2006), на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів (2005–2007), на VI, X–XII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2002, 2006–2008)

Публікації. Основні положення дисертації викладені у 18 наукових працях, з них 10 – у

фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 8 – у збірниках наукових конференцій і з'їздів.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 198 сторінках (основний обсяг складає 164 сторінки), складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу матеріали та методи дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літературних джерел (всього 290 бібліографічних описів). Робота ілюстрована 53 таблицями та 19 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Планування програми дослідження, формування клінічних груп було здійснено відповідно до сучасних вимог клінічної епідеміології, за єдиним стандартом представлення результатів. Комісією з біоетики державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (протокол № 16 від 18.04.2008 року) встановлено, що проведене дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам.

Проведено ретроспективний аналіз 200 карт спостереження пар, які знаходилися на обліку в центрі планування сім'ї з приводу безпліддя. Серед них чоловіче безпліддя виявлено у 50 (25 %) пар, трубно-перитонеальне – у 40 (20 %), ендокринне – у 60 (30 %), імунологічне – у 10 (5 %), поєднані форми безпліддя були у 40 (20 %) пар. Серед хворих з ендокринними порушеннями тиреоїдну дисфункцію діагностували у 21 (30 %) жінки, гіперандрогенію – у 35 (50 %), у решти 14 (20 %) – інші гіпоталамічні порушення. У хворих з патологією щитоподібної залози у 58 % осіб виявлено дифузний зоб без зміни активності залози, що зумовлено ендемічною зоною проживання обстежених, у 33 % – гіпотиреоз різного ступеня вираженості, у 9 % – гіпертиреоз різного ступеня вираженості. Тобто у хворих з ендокринним безпліддям гіпофункція щитоподібної залози зустрічалася в 3,7 раза частіше ($p < 0,05$), ніж її гіперфункція.

Для вирішення поставленої мети і завдань нами було обстежено 181 хвору з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу та 30 практично здорових невагітних жінок, які склали контрольну групу. В основній групі рівень тиреотропного гормону (ТТГ) становив $(10,4 \pm 0,9)$ МО/л, трийодтироніну (T_3) – $(88,4 \pm 8,4)$ МО/л, тироксину (T_4) – $(2,4 \pm 0,2)$ МО/л. На попередніх етапах обстеження у хворих основної групи були виключені чоловічий та трубно-перитонеальний фактори безпліддя.

Середній вік обстежених жінок становив $(26,2 \pm 1,4)$ роки. Середня тривалість безпліддя була $(5,2 \pm 1,2)$ роки. Первинне безпліддя діагностовано у 113 (62,4 %) хворих, вторинне – у 68 (37,6%).

Клінічне обстеження зовнішніх та внутрішніх статевих органів, щитоподібної та молочних

залоз проводили рутинними методами відповідно до загальноприйнятих принципів обстеження.

Функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи та репродуктивної функції оцінювали за рівнями ТТГ, T_4 , T_3 , лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), загального пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), прогестерону (Пг), які визначали імуноферментним методом на аналізаторі STAT Fax 3003 Plus (США) з використанням тест-систем Human GmbH, Wiefbaden, (Germany) відповідно до інструкцій. Рівень біологічно активної фракції (БАФ) ПРЛ визначали в надосадовій рідині після осадження макромолекули пролактину поліетиленгліколем (Cattaneo F., Karpele D., Miller B., 2001). За норму вмісту БАФ ПРЛ приймали 40-60 % по відношенню до загального гормону. При вмісті БАФ більше 60% вважали, що вміст макропролактину є незначним, і властивості плазми зумовлені саме впливом БАФ. Верифікацію активності щитоподібної залози проводили сумісно з ендокринологом.

Характер порушень менструальної функції вивчали за регулярністю настання менструацій, тривалістю циклу, кількістю та тривалістю крововтрати, наявністю альгодисменореї та передменструального синдрому (ПМС).

Ефективність функціонування репродуктивної системи оцінювали за співвідношенням гіпофізарних гормонів (коефіцієнт ЛГ/ФСГ), овуляторністю менструального циклу (графіки базальної температури) та відносним вмістом статевих стероїдів (тести функціональної діагностики (цервікальний індекс (ЦІ) – інтегральний показник, що включає оцінку симптомів папороті, зіниці та натягу слизу) та кольпоцитогорамою (каріопікнотичний індекс (КПІ) та індекс дозрівання (ІД))) на 7-й, 14-й та 21-й дні менструального циклу.

Структурнофункціональні параметри внутрішніх статевих органів, щитоподібної та молочних залоз оцінювали при ультразвуковому дослідженні (на апараті Aloka SSD, з частотою датчика 3,5 МГц). Відповідно до міжнародних стандартів дифузний зоб діагностували при об'ємі щитоподібної залози більше 18 мл.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel 5.5 та Statistica 6.0 з перевіркою нормальності розподілу, використанням t-критерію Стьюдента для абсолютних величин, критерію Фішера для відносних величин.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінка результатів ретроспективного аналізу карт спостереження та власних досліджень засвідчила, що патологія щитоподібної залози виявлялася у 30 % хворих з ендокринним безпліддям чи порушенням менструальної функції, причому гіпотиреоз – в 3,7 раза частіше, ніж гіпертиреоз.

Як засвідчили результати дослідження, у хворих з субклінічним гіпотиреозом в порівнянні з контрольною групою діагностувалося зниження рівнів гіпофізарних гормонів ЛГ ($(3,2 \pm 0,2)$ МО/л, $p < 0,001$) та ФСГ ($(3,8 \pm 0,3)$ МО/л, $p < 0,001$) і, відповідно, оваріальних – E_2 ($(65,2 \pm 0,6)$ нг/мл, $p < 0,001$) та Пг ($(6,0 \pm 0,5)$ мкг/л, $p < 0,001$), гіпоменструальний синдром

(опсоменорея (47 (26,0 %), $p < 0,001$), аменорея (17 (9,4 %), $p > 0,05$), гіпоменорея (41 (22,7 %), $p < 0,05$), олігоменорея (тривалість менструальної крововтрати $(2,0 \pm 0,2)$ дні, $p < 0,001$)), порушення овуляції (ановуляторні цикли – 81 (44,8 %), $p < 0,001$, неповноцінність II фази циклу – 100 (55,2 %), $p < 0,001$)). Порушення гормонального балансу підтверджувалися зниженням коефіцієнта ЛГ/ФСГ ($(0,92 \pm 0,1)$, $p < 0,05$), ЦІ ($(3,5 \pm 0,3)$ бали та $(6,9 \pm 0,6)$ бали, $p < 0,001$), КПІ ($(7,1 \pm 0,7)$ % та $(42,3 \pm 4,3)$ %, $p < 0,001$) та ІД (за кількістю поверхневих клітин) ($0/90,3 \pm 9,1/9,7 \pm 0,9$ і $0/41,4 \pm 3,9/58,6 \pm 5,5$, $p < 0,01$) відповідно на 7-й та 14-й дні менструального циклу та утриманням цих показників на високому рівні 21 день (ЦІ $(4,5 \pm 0,5)$ бали, $p < 0,01$, КПІ – $(33,2 \pm 3,1)$ %, $p < 0,001$, ІД ($0/59,8 \pm 5,5/40,2 \pm 4,1$, $p < 0,05$)), розвитком альгодисменореї, емоційнопсихічних, нейровегетативних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних проявів ПМС (68 (37,6 %), $p < 0,001$), мастодинії (94 (51,9 %), $p < 0,001$), галактореї (I ступеня – 65 (35,9 %), II ступеня – 59 (32,6 %), III ступеня – 57 (31,5 %), $p < 0,001$), патологічних проліферативних змін в молочних залозах (мастопатії) (69 (38,1 %), $p < 0,001$) та внутрішніх статевих органах (фолікулярні кісти) (12 (6,6 %), $p < 0,001$), зменшенням товщини М-ехо (в I фазу до $(5,2 \pm 0,6)$ мм, $p < 0,05$, в II – $(10,5 \pm 0,6)$ мм, $p < 0,001$) та збільшенням лінійних розмірів яєчників за рахунок дрібно-фолікулярних утворів по периферії (94 (51,9 %), $p < 0,001$).

Дослідження рівня загального ПРЛ засвідчило, що у 69 (38,1 %) хворих він був підвищеним ($(25,9 \pm 2,2)$ МО/л, $p < 0,001$), а у 112 (61,9 %) – нормальним ($(16,4 \pm 1,1)$ МО/л, $p > 0,05$). Цікавим було дослідження рівня БАФ ПРЛ, яке показало, що у всіх хворих її рівень та відсотковий вміст по відношенню до рівня загального гормону були підвищеними ($(18,6 \pm 1,1)$ МО/л, $p < 0,001$ і $(79,4 \pm 6,8)$ %, $p < 0,01$).

Відповідно до класичних ендокринологічних канонів терапії гіпотиреозу на першому етапі лікування всім хворим призначали традиційну замісну монотерапію L–тироксином в добовій дозі 1,6-1,8 мкг/кг протягом 3 місяців, що призвело до досягнення еутиреозу (ТТГ $(1,8 \pm 0,4)$ МО/л, Т₃ $(3,2 \pm 0,3)$ МО/л, Т₄ $(94,3 \pm 7,2)$ МО/л).

Оцінюючи зміни в репродуктивній системі на фоні застосування традиційної монотерапії L–тироксином, нами констатовано, що відновлення овуляторних циклів відбулося лише в 10,5 % випадків. Після досягнення еутиреозу у обстежених нами хворих суттєвих змін у рівні ЛГ, ФСГ, Е₂ та Пг не спостерігалось ($p > 0,05$). Традиційна замісна монотерапія мала слабо виражений вплив щодо зниження рівнів загального ПРЛ (з $(23,4 \pm 1,2)$ МО/л до $(21,7 \pm 1,0)$ МО/л, $p > 0,05$), його БАФ (з $(18,6 \pm 1,1)$ МО/л до $(17,1 \pm 0,9)$ МО/л, $p > 0,05$) та її вмісту по відношенню до рівня загального гормону (з $(79,4 \pm 6,8)$ % до $(78,8 \pm 7,6)$ %, $p > 0,05$).

Серед 162 хворих з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу, компенсованого L–тироксином, нормопролактинемія була у 100 (61,7 %) жінок, гіперпролактинемія – у 62 (38,3 %). Причому серед жінок з нормальним рівнем пролактину у 75 (46,3 %) пацієнток вміст БАФ не перевищував 80 % (1 група), а у 25 (15,4 %) –

становив більше 80 % (2 група). Серед хворих з гіперпролактинемією у 36 (22,2 %) жінок вміст БАФ був менше 80 % (3 група), а у 26 (16,1 %) – більше 80 % (4 група). Клінічно у жінок 1 та 3 груп діагностувалася галакторея I чи II ступеня та молозиво чи перехідне молоко в секреті, а у 2 та 4 групах – галакторея III ступеня та зріле молоко в секреті.

Враховуючи низький ефект традиційної терапії L–тироксинам на відновлення овуляторних циклів (10,5 %) та наявність у жінок з субклінічним гіпотиреозом альгодисменореї та емоційно-психічних, нейровегетативних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних проявів ПМС (33,7 %), мастодинії (47,0 %), галактореї (93,9 %) та безпліддя, наступним етапом вважали за необхідне призначити фітопрепарати з легким дофамінергічним впливом – Мастодинон або Циклодинон.

З метою розробки клінічних і лабораторних критеріїв вибору дофамінергічних препаратів для корекції гіпоталамо-гіпофізарних порушень у жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу, компенсованого L–тироксинам, 122 хворим було призначено Мастодинон. Це комбінований препарат, до складу якого, крім спеціального стандартизованого екстракту *Agnus Castus* (прутняку) BNO1095, входять екстракти стеблелисту, півника, фіалки, грудощника, лілеї. Його призначали по 1 таблетці (або 30 крапель) 2 рази на добу протягом 3 менструальних циклів. Серед жінок, які отримували Мастодинон, було 50 (40,9 %) хворих 1 групи, 20 (16,4 %) – 2 групи, 28 (22,9 %) – 3 групи і 24 (19,7 %) – 4 групи.

У хворих 1 групи рівень загального ПРЛ знизився до $(15,5 \pm 1,0)$ МО/л ($p > 0,05$), його БАФ – до $(8,5 \pm 0,7)$ МО/л ($p < 0,001$), а її вміст – до $(54,7 \pm 4,5)$ %, і відповідали показникам норми та контрольної групи. У інших хворих (2, 3 та 4 груп) зниження цих показників було мало вираженим ($p > 0,05$).

Тільки серед жінок 1 групи відбулося вірогідне збільшення концентрації гіпофізарних гормонів (ЛГ до $(9,3 \pm 0,6)$ МО/л та ФСГ – до $(7,7 \pm 0,7)$ МО/л, $p < 0,001$) до показників контрольної групи. У інших жінок (2, 3 та 4 груп), незважаючи на збільшення вмісту цих гормонів, рівень ЛГ залишався суттєво нижчим ($p < 0,01$), ніж в контрольній групі. Збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ $(1,2 \pm 0,2)$ до показників норми, як основного маркера благополуччя в репродуктивній системі, мало місце тільки в 1 групі хворих, у інших жінок (2, 3 та 4 груп) він залишався нижчим, ніж у контрольній групі.

За свідченням наших досліджень, під впливом комплексної терапії з включенням Мастодинону, тільки у 1 хворих групи відбулося вірогідне підвищення рівня E_2 ($(179,2 \pm 9,9)$ нг/л, $p < 0,001$) та Пг ($(20,5 \pm 1,8)$ мкг/л, $p < 0,001$) до показників контрольної групи ($p > 0,05$). У решти жінок (2, 3 та 4 груп), незважаючи на збільшення концентрації статевих гормонів, їх вміст залишався суттєво нижчим ($p < 0,05$), в порівнянні з показниками жінок контрольної групи.

Аналізуючи відновлення овуляції за графіками базальної температури при застосуванні

Мастодинону, встановлено, що овуляторні менструальні цикли були у 56 (45,9 %) жінок ($p < 0,001$). Ефективність Мастодинону була суттєво вираженою тільки серед жінок 1 групи, про що свідчило відновлення овуляторних циклів у 43 (86,0 %) хворих цієї групи ($p < 0,001$), тоді як у жінок інших груп – зростання частоти настання овуляторних циклів було невірогідним ($p > 0,05$).

За тестами функціональної діагностики та кількоцитогорамою встановлено збільшення рівня естрогенної насиченості організму на 7-й та 14-й дні менструального циклу, про що свідчило збільшення ЦІ і КПП та ІД (за кількістю поверхневих клітин) та усунення відносної гіперестрогенії в II фазі менструального циклу внаслідок її «нейтралізації» Пг, про що свідчило зниження цих показників на 21 день циклу. Суттєво виражені коливання ЦІ, КПП та ІД були тільки серед хворих 1 групи ($p < 0,05$), у інших жінок (2, 3, та 4 груп) – вони суттєво відрізнялися ($p < 0,05$) від показників жінок контрольної групи.

При застосуванні Мастодинону регулярні менструальні цикли встановилися у 92 (75,4 %) хворих ($p < 0,05$): у 47 (94,0 %) жінок ($p < 0,001$) 1 групи, у 14 (70,0 %) хворих 2 групи ($p < 0,05$), у 18 (64,3 %) – 3 групи ($p < 0,01$) та 13 (54,2 %) – 4 групи ($p > 0,05$). Як засвідчили наші дослідження, під впливом комплексної терапії з включенням Мастодинону, серед жінок 1 групи відбулося зменшення тривалості менструального циклу ($(29,1 \pm 0,9)$ днів, $p < 0,01$) та збільшення тривалості кровотечі ($(3,9 \pm 0,3)$ дні, $p > 0,05$) у жінок з олігоменореєю, і ці показники не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи ($p > 0,05$). У жінок 2, 3 та 4 груп тривалість циклу залишалася вірогідно більшою ($p < 0,01$), а кровотечі – меншою ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі. Оцінюючи ефективність застосування Мастодинону на об'єм менструальних виділень, можна зазначити, що після проведеного лікування прояви гіпоменореї зберігались тільки у 4 % хворих 1 групи ($p > 0,05$), тоді як в 2, 3 та 4 групах – у кожній четвертій жінки (25 %). Тобто, при застосуванні Мастодинону тільки у хворих 1 групи відновився менструальний цикл, який за всіма характеристиками відповідав контрольній групі, тоді як у решти жінок (2, 3 та 4 груп) зберігались прояви гіпоменструального синдрому.

Застосування Мастодинону вело до усунення проявів альгодисменореї і емоційнопсихічних, нейровегетативних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних проявів ПМС у хворих всіх груп. Після проведеного лікування такі порушення зберігались тільки у 4 (3,3 %) жінок ($p > 0,05$).

За результатами наших досліджень, зменшилась кількість хворих зі збільшеними лінійними розмірами яєчників на 10 (8,2 %) осіб ($p > 0,05$), проте після проведеного лікування їх кількість залишалася вірогідно більшою ($p < 0,01$), ніж в контрольній групі.

Після застосування Мастодинону протягом 3 менструальних циклів секрет з молочних залоз продовжував виділятися тільки у 4 (8,0 %) хворих 1 групи ($p > 0,05$), тоді як в 2 групі – у 19 (95 %) ($p < 0,001$), в 3 групі – у 25 (96,4 %) ($p < 0,001$), в 4 групі – у 24 (100 %) ($p < 0,001$).

За результатами наших досліджень діагностовано нерівномірний вплив Мастодинону на ендокринне безпліддя та порушення менструальної функції на тлі субклінічного гіпотиреозу. Ефективність етапної комплексної терапії L-тироксином та Мастодиноном залежала від рівня загального ПРЛ та вмісту його БАФ. Відновлення нормального функціонування репродуктивної системи мало місце тільки у жінок 1 групи (при нормальному рівні загального ПРЛ, коли вміст БАФ не перевищував 80 %), що проявлялося вірогідним збільшенням рівнів гіпофізарних (ЛГ та ФСГ) та оваріальних (E_2 і Пг) гормонів, відновленням овуляції, усуненням проявів галактореї, альгодисменореї, мастодинії, нормалізацією менструального циклу (усуненням проявів гіпоменструального синдрому), збільшенням товщини М-ехо та зменшенням лінійних розмірів яєчників за рахунок редукції дрібнофолікулярних утворів по периферії.

Для оцінки ефективності застосування Циклодинону нами було обстежено та проліковано 115 хворих з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу, компенсованого L-тироксином. Циклодинон – монокомпонентний фітопрепарат стандартизованого екстракту *Agnus Castus* (прутняку) BNO 1095. Його призначали по 1 таблетці (або 30 крапель) 1 раз на добу протягом 3 менструальних циклів. Серед жінок, для лікування яких застосовували Циклодинон, у 55 (47,8 %) була нормопролактинемія, у 60 (52,2 %) – гіперпролактинемія.

Як засвідчили результати дослідження, застосування Циклодинону мало нормалізуючий вплив на рівень загального ПРЛ ($(17,8 \pm 1,2)$ МО/л, $p > 0,05$), проте рівень його БАФ ($(11,4 \pm 0,8)$ МО/л, $p < 0,01$) та її вміст ($(64,0 \pm 1,0)$ %, $p < 0,05$) залишалися вищими норми. Це змусило нас оцінити активність Циклодинону у хворих з різними рівнями загального ПРЛ та його БАФ. Залежно від цього серед 115 хворих було виділено 32 (27,8 %) жінки, які склали 1 групу, 23 (20 %) – 2 групу, 34 (29,6 %) – 3 групу і 26 (22,6 %) – 4 групу.

За результатами наших досліджень, після проведеного лікування, у хворих 1 групи рівень загального ПРЛ знизився з $(18,2 \pm 1,2)$ МО/л до $(14,4 \pm 1,2)$ МО/л ($p < 0,05$), в 2 групі – з $(16,3 \pm 1,2)$ МО/л до $(15,6 \pm 1,2)$ МО/л ($p < 0,05$), в 3 групі – з $(23,9 \pm 1,2)$ МО/л до $(17,8 \pm 1,0)$ МО/л ($p < 0,001$), в 4 групі – з $(24,3 \pm 1,2)$ МО/л до $(23,3 \pm 1,2)$ МО/л ($p > 0,05$). В 1 групі рівень БАФ ПРЛ знизився до $(8,1 \pm 0,7)$ МО/л ($p < 0,05$), в 2 групі до $(9,1 \pm 0,8)$ МО/л ($p < 0,001$), в 3 групі – до $(9,6 \pm 0,9)$ МО/л ($p < 0,001$), в 4 групі – до $(18,7 \pm 1,0)$ МО/л ($p > 0,05$). При застосуванні Циклодинону вміст БАФ ПРЛ знизився до $(56,3 \pm 4,5)$ % ($p > 0,05$) в 1 групі, до $(58,4 \pm 4,5)$ % ($p < 0,05$) в 2 групі, до $(53,9 \pm 4,5)$ % ($p > 0,05$) в 3 групі, до $(80,3 \pm 6,7)$ % ($p > 0,05$) в 4 групі.

Аналізуючи вплив Циклодинону на пролактотропну функцію гіпофізу бачимо, що при його застосуванні нормалізація рівня загального ПРЛ, його БАФ та зниження її вмісту по відношенню до рівня загального гормону до показників норми відбулося у хворих 1, 2 та 3 груп, і тільки у жінок 4 групи – вони залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі.

Застосування Циклодинону мало нормалізуючий вплив на секрецію гіпофізарних гормонів, що проявилось підвищенням рівнів ЛГ та ФСГ відповідно до $(9,1 \pm 0,8)$ МО/л і $(7,5 \pm 0,7)$ МО/л ($p < 0,001$) у хворих 1 групи, до $(9,0 \pm 0,8)$ МО/л і $(7,2 \pm 0,7)$ МО/л ($p < 0,001$) – 2 групи, до $(8,8 \pm 0,8)$ МО/л і $(7,1 \pm 0,6)$ МО/л ($p < 0,001$) – 3 групи та до $(6,5 \pm 0,6)$ МО/л і $(6,9 \pm 0,6)$ МО/л ($p < 0,001$) – 4 групи. Як засвідчили наші дослідження, рівень ФСГ у всіх хворих суттєво не відрізнявся від показників контрольної групи ($p > 0,05$), а ЛГ – тільки у жінок 4 групи залишався вірогідно нижчим, ніж в контрольній групі ($p < 0,01$). Відповідно до отриманих нами результатів, відновлення гіпофізарної секреції відбулося у хворих 1, 2 та 3 груп, про що свідчило збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ до 1,21 – 1,25 у цих жінок, а в 4 групі, де ЛГ залишався суттєво низьким, коефіцієнт ЛГ/ФСГ становив $(0,94 \pm 0,1)$, і міг служити маркером неблагополуччя в репродуктивній системі.

Посилення гіпофізарної стимуляції призвело до збільшення секреції оваріальних гормонів E_2 та Пг відповідно до $(172,4 \pm 9,3)$ нг/л і $(21,3 \pm 1,8)$ мкг/л ($p < 0,05$) в 1 групі, до $(170,2 \pm 9,2)$ нг/л і $(19,8 \pm 1,4)$ мкг/л ($p < 0,05$) – в 2 групі, до $(165,4 \pm 9,2)$ нг/л і $(19,1 \pm 1,5)$ мкг/л ($p < 0,05$) – в 3 групі та до $(85,4 \pm 8,8)$ нг/л ($p < 0,05$) і $(7,4 \pm 0,7)$ мкг/л ($p > 0,05$) – в 4 групі. Як засвідчили наші дослідження, застосування Циклодинону у всіх хворих забезпечило відновлення адекватної секреції E_2 , рівень якого відповідав показникам контрольної групи, і тільки у жінок 4 групи рівень Пг залишався суттєво нижчим ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі.

Аналізуючи вплив комплексної терапії з включенням Циклодинону на овуляторність менструального циклу (за графіками базальної температури), бачимо, що частота відновлення овуляції у жінок 1, 2 та 3 груп складала 73,5-84,4 % ($p < 0,001$), тоді як у хворих 4 групи – 11,5 % ($p > 0,05$). Після проведеного лікування кількість жінок з овуляторними циклами в 1, 2 і 3 групах вірогідно не відрізнялася ($p > 0,05$), а в 4 групі залишалася в 8,7 раза меншою ($p < 0,001$), ніж в контрольній групі.

Про відновлення естроген-гестагенного балансу під впливом Циклодинону свідчило збільшення ЦІ, КПП та ІД (кількості поверхневих клітин) в I фазі циклу (на 7-й та 14-й дні) та їх зменшення в II фазі (на 21-й день). Такі зміни мали місце внаслідок збільшення естрогенної секреції в I фазі циклу та її зменшенням в II фазі під впливом Пг і були вірогідно виражені тільки у жінок 1-3 груп ($p < 0,001$).

Після проведеного лікування з включенням Циклодинону, регулярний менструальний цикл встановився у 99 (86,1 %) хворих ($p < 0,001$), серед яких була 31 (96,9 %) жінка 1 групи ($p < 0,001$), 11 (47,8 %) – 2 групи ($p < 0,001$), 33 (97,0 %) – 3 групи ($p < 0,001$) та 13 (50 %) – 4 групи ($p > 0,05$). Після проведеного лікування частота виявлення регулярних менструальних циклів у жінок 1, 2 та 3 груп достовірно не відрізнялася від контрольної ($p > 0,05$), тоді як в 4 групі вони реєструвалися в 2 рази рідше ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. За результатами наших досліджень під впливом

Циклодинону тривалість менструального циклу зменшилася у хворих 1 групи на 3,8 дня ($p < 0,01$) і становила ($29,4 \pm 0,9$) дня, в 2 групі – на 5,4 дня ($p < 0,01$) і ($30,1 \pm 1,1$) дня, в 3 групі – на 5,1 дня ($p < 0,01$) і ($30,8 \pm 1,1$) дня, в 4 групі – на 1,7 дня ($p > 0,05$) та ($36,2 \pm 1,1$) дня. При використанні Циклодинону відбулося збільшення тривалості кров'янистих виділень у хворих 1 групи на 1 день ($p > 0,05$) до ($3,9 \pm 0,3$) дня, в 2 групі відповідно на 1,5 дня ($p < 0,01$) і становила ($3,5 \pm 0,4$) дня, в 3 групі – на 1,3 дня ($p < 0,01$) і була ($3,2 \pm 0,4$) дня, в 4 групі – на 0,8 дня ($p < 0,05$) до ($2,2 \pm 0,2$) дня. Після проведеного лікування тривалість менструального циклу та кров'янистих виділень у хворих 1, 2 та 3 груп суттєво не відрізнялася ($p > 0,05$), тоді як у 4 групі тривалість циклу залишалася в 1,3 раза більшою ($p < 0,001$), а крововтрати – в 1,9 раза меншою ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі. При використанні Циклодинону в комплексній терапії у 17 (14,7 %) хворих ($p < 0,01$) зменшилися прояви гіпоменореї, і після проведеного лікування зберігалися тільки у 6 (23,1 %) жінок 4 групи, тоді як у 1–3 групах – у 1-2 (4,3–6,3) %. Тобто, як засвідчили наші дослідження, застосування Циклодинону в комплексній терапії вірогідно усувало прояви гіпоменструального синдрому у жінок 1, 2 та 3 груп.

Емоційнопсихічні, нейровегетативні, вегетосудинні та ендокринно-обмінні прояви ПМС та альгодисменорея зникали тільки у 4 (3,5 %) хворих ($p > 0,05$) і після проведеного лікування їх кількість залишалася в 3,1 раза більшою ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі, що свідчило про мало виражений вплив Циклодинону на них.

Після проведеного лікування з включенням Циклодинону прояви мастодинії зберігалися у 14 (12,2 %) хворих ($p < 0,05$), причому половина з них це були жінки 4 групи, серед яких прояви мастодинії зберігалися майже у кожній четвертій пацієнтки (7 (26,9 %), $p < 0,001$).

За даними наших досліджень, при застосуванні Циклодинону припинення продукції секрету молочними залозами мало місце у 79 (68,7 %) хворих ($p < 0,001$). Після проведеного лікування кількість хворих з галактореєю I ступеня зменшилася в 4,2 раза ($p < 0,001$) (з 33 (28,7 %) до 8 (6,9%)), з галактореєю II ступеня – в 6,7 раза ($p < 0,001$) (з 33 (28,7 %) до 5 (4,3 %)), з галактореєю III ступеня – в 2,13 раза ($p < 0,001$) (з 49 (42,6 %) до 23 (20 %)). Суттєве припинення виділень з сосків відбулося у хворих 1, 2 та 3 груп, і тільки в 4 групі у 23 (88,5 %) жінок зберігалася галакторея III ступеня ($p < 0,001$).

У хворих, які отримували Циклодинон, в I фазі менструального циклу товщина М-ехо збільшилася до ($6,9 \pm 0,3$) мм ($p < 0,001$), в II фазі – до ($13,3 \pm 1,1$) мм ($p < 0,01$) і вірогідно не відрізнялася від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Отримані результати свідчили про посилення секреції естрогенів у I фазі циклу та секреторну трансформацію ендометрію в II фазі.

У 22 (19,1 %) ($p < 0,001$) хворих відбулося зменшення лінійних розмірів яєчників за рахунок редукції дрібнофолікулярних утворів по периферії внаслідок відновлення овуляції. Після проведеного лікування тільки у 4 групі кількість таких хворих (10 (38,5 %)) залишалася вірогідно

більшою ($p < 0,05$), тоді як у 1, 2 та 3 групах суттєво не відрізнялася від контрольної групи ($p > 0,05$).

Після проведеного лікування ознаки мастопатії зберігалися у 8 (30,8 %) хворих 4 групи ($p < 0,05$), тоді як у 1, 2 і 3 групах відповідно у 3 (9,8 %), у 2 (8,7 %), у 5 (14,7 %) хворих.

Отже, при використанні Циклодинону мало місце зниження до норми рівнів загального ПРЛ, його БАФ та її вмісту по відношенню до загального гормону, що призвело до відновлення нормальної секреції гонадотропних гормонів гіпофізом (ЛГ і ФСГ). Задовільна гіпофізарна ФСГ стимуляція забезпечувала адекватну продукцію E_2 та дозрівання домінантного фолікула, а відновлення секреції ЛГ – настання овуляції, та продукування Пг жовтим тілом. Усунення естроген-гестагенного дисбалансу проявилось відновленням овуляції (за графіками базальної температури), нормалізацією менструального циклу (усунення проявів гіпоменструального синдрому), збільшенням ЦІ (за тестами функціональної діагностики), КПП та ІД (за кількістю поверхневих клітин) (кольпоцитологія) на 7-й та 14-й дні менструального циклу і їх зниженням на 21 день циклу, збільшенням товщини М-ехо в I і II фазах менструального циклу, редукцією дрібно-фолікулярних утворів по периферії яєчників. При застосуванні Циклодинону зникли «прямі» прояви гіперпролактинемії: галакторея, мастодинія, проліферативні зміни в молочних залозах (мастопатія). Нами не виявлено позитивного впливу Циклодинону щодо усунення емоційнопсихічних, нейровегетативних, вегетосудинних та ендокринно-обмінних проявів ПМС та альгодисменореї.

Отже, враховуючи вибірковість впливу Циклодинону на усунення проявів гіперпролактинемії і, відповідно, нормалізації функціонування репродуктивної системи, лабораторними критеріями для ефективного застосування Циклодинону є нормопрولاктинемія, а при гіперпролактинемії – вміст БАФ менше 80 %. Клінічними критеріями до застосування Циклодинону можна вважати галакторею I-III ступеня при нормопрولاктинемії та галакторею I чи II ступеня, що супроводжується молозивом чи перехідним молоком в секреті, на фоні гіперпролактинемії. У решти хворих – жінки з гіперпролактинемією та високим вмістом БАФ (більше 80 %) – необхідним є застосування препаратів з більш вираженою дофамінергічних активністю.

Враховуючи відсутність ефекту від застосування Мастодинону та Циклодинону у 24 жінок з підвищеним рівнем загального ПРЛ, у яких вміст БАФ не перевищував 80 %, ми використали Бромкриптин. Бромкриптин – напівсинтетичний похідний алкалоїдів спорині – ергокриптину, селективний агоніст рецепторів дофаміну, що має гальмуючий вплив на секрецію ПРЛ. Його призначали по $\frac{1}{2}$ - 1 таблетці 1 – 2 рази на добу протягом 3 місяців.

При застосуванні Бромкриптину рівень загального ПРЛ знизився з $(24,0 \pm 1,2)$ МО/л до $(13,2 \pm 1,1)$ МО/л ($p < 0,001$), його БАФ – з $(19,8 \pm 1,0)$ МО/л до $(6,5 \pm 0,6)$ МО/л ($p < 0,001$), а її вміст з $(82,5 \pm 0,8)$ % до $(49,2 \pm 0,4)$ % ($p < 0,05$) і після проведеного лікування ці показники вірогідно не

відрізнялися від контрольної групи ($p > 0,05$).

Внаслідок усунення гіперпролактинемії нормалізувалася секреція гіпофізарних та оваріальних гормонів. Так рівень ЛГ збільшився з $(3,4 \pm 0,3)$ МО/л до $(9,4 \pm 0,9)$ МО/л ($p < 0,001$), а ФСГ – з $(4,1 \pm 0,3)$ МО/л до $(7,7 \pm 0,7)$ МО/л ($p < 0,001$), E_2 – з $(85,4 \pm 8,8)$ нг/л до $(160,2 \pm 9,8)$ нг/л ($p < 0,001$), а Пг – з $(7,4 \pm 0,7)$ мкг/л до $(20,2 \pm 1,8)$ мкг/л ($p < 0,001$), і після проведеного лікування їх рівні вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи ($p > 0,05$).

Про відновлення гіпофізарного гормонального гомеостазу свідчили збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ (з $(0,83 \pm 0,1)$ до $(1,22 \pm 0,1)$, $p < 0,01$), ЦІ (з $(3,7 \pm 0,4)$ бала до $(8,0 \pm 0,9)$ бала та з $(6,6 \pm 0,6)$ бала до $(11,6 \pm 1,1)$ бала, $p < 0,001$), КПШ (з $(7,3 \pm 0,7)\%$ до $(13,1 \pm 1,3)\%$ та з $(40,8 \pm 1,0)\%$ до $(81,2 \pm 1,1)$, $p < 0,001$) та ІД (за кількістю поверхневих клітин) (з $0/91,8 \pm 1,9/8,2 \pm 0,5$ до $0/76,8 \pm 7,4/23,2 \pm 2,1$ та з $0/42,6 \pm 0,9/57,4 \pm 1,1$ до $0/16,6 \pm 1,4/83,4 \pm 7,9$, $p < 0,001$) відповідно на 7-й та 14-й дні менструального циклу та їх зниження на 21-й день циклу (ЦІ з $(4,1 \pm 0,5)$ бала до $(1,4 \pm 0,3)$ бала, $p < 0,001$, КПШ – з $(33,9 \pm 0,7)\%$ до $(15,3 \pm 0,4)\%$, $p < 0,001$, ІД (за кількістю поверхневих клітин) з $0/(58,1 \pm 1,1)/(41,9 \pm 1,0)$ до $0/(79,3 \pm 7,1)/(20,7 \pm 1,5)$, $p < 0,001$).

Нормалізація гормональної стимуляції забезпечила відновлення овуляторних циклів у 15 (62,5 %) хворих ($p < 0,001$), усунення проявів гіпоменструального синдрому (регулярні цикли відновилися у всіх жінок ($p < 0,001$), нормалізація об'єму крововтрати – у 21 (87,5 %) хворої ($p < 0,05$), тривалість менструального циклу зменшилася до $(28,2 \pm 0,9)$ днів ($p < 0,01$), кров'янистих виділень збільшилася до $(3,8 \pm 0,3)$ днів ($p < 0,001$), збільшення товщини М-ехо в I та II фазах менструального циклу (до $(6,9 \pm 0,5)$ мм та $(13,9 \pm 0,8)$ мм ($p < 0,001$) відповідно), та редукцію дрібнофолікулярних утворів по периферії яєчників і, відповідно, зменшення їх лінійних розмірів (у 10 (41,7 %) хворих з 11 (45,8 %) ($p < 0,001$)). Усунення гіперпролактинемії призвело до припинення виділень з молочних залоз (у 22 (91,7 %) ($p < 0,001$), причому у решти (2 (8,3 %) – зменшився ступінь галактореї з III до I), зникнення проявів мастодинії (у 9 (37,5 %)) та мастопатії (у 5 (20,8 %)). Нами встановлено низьку ефективність Бромкриптину (у 2 (8,4 %) хворих) щодо зменшення емоційнопсихічних, нейровегетативних, вегетосудинних, ендокринно-обмінних проявів ПМС та альгодисменореї.

Отже, застосування Бромкриптину було ефективним для відновлення нормального функціонування репродуктивної системи у жінок з гіперпролактинемією, у яких вміст БАФ ПРЛ перевищував 80 %.

Підсумовуючи сказане вище, можна стверджувати про необхідність етапного комплексного застосування традиційної терапії L-тироксинам та дофамінергічних препаратів. Враховуючи вибірковість дії Мастодинону (тільки у жінок з нормопролактинемією та відносно невисоким вмістом його БАФ (менше 80 %) в поєднанні з альгодисменореєю та ПМС), Циклодинону (у хворих з нормальним рівнем ПРЛ та при гіперпролактинемії і відносно невисоким вмістом його

БАФ (менше 80 %) та Бромкриптину (у жінок з гіперпролактинемією та високим вмістом БАФ (більше 80 %)) при виборі дофамінергічного препарату доцільним є врахування рівня загального ПРЛ та вмісту його БАФ, клінічними маркерами яких є якісні (молозиво, перехідне та зріле молоко) та кількісні (галакторея I-III ступеня) параметри секрету молочних залоз.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичні основи та нове вирішення науково-прикладного завдання гінекології, яке характеризується удосконаленням алгоритму діагностики та розробкою етапної диференційованої патогенетично обґрунтованої корекції гіпоталамо-гіпофізарних порушень у жінок з дисфункцію щитоподібної залози.

1. У жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції патологія щитоподібної залози реєструється в 33 % випадків, причому гіпотиреоз зустрічається в 3,7 раза частіше ($p < 0,05$), ніж гіперфункція щитоподібної залози.

2. Субклінічний гіпотиреоз призводить до вірогідного зниження рівнів лютеїнізуючого гормону ($3,2 \pm 0,2$) МО/л, фолікулостимулюючого гормону ($3,8 \pm 0,3$) МО/л, естрадіолу ($93,7 \pm 0,8$) нг/л, прогестерону ($7,9 \pm 0,7$) мкг/л, ($p < 0,001$), коефіцієнта ЛГ/ФСГ ($0,92 \pm 0,1$) ($p < 0,05$). У цих хворих гіперпролактинемія ($25,9 \pm 2,2$) МО/л, ($p < 0,001$) зустрічається в 38,1 % випадків, у решти жінок – 61,9 % рівень пролактину ($16,4 \pm 1,1$) МО/л не відрізняється від показників контрольної групи ($p > 0,05$). Незалежно від рівня загального пролактину у всіх хворих діагностовано вірогідне збільшення вмісту його біологічно активної фракції пролактину більше 60 %, що спричиняє каскад послідовних процесів, і проявляється ановуляцією в 44,8 % ($p < 0,001$), неповноцінністю II фази циклу в 55,2 % ($p < 0,001$), розвитком гіпоменструального синдрому – в 26,0 % ($p < 0,001$), альгодисменореї та передменструального синдрому – в 37,6 %, мастодинії – в 51,9 %, мастопатії – в 38,1 %, появою фолікулярних кіст – у 6,6 %.

3. Традиційна замісна монотерапія субклінічного гіпотиреозу L-тироксином протягом 3 місяців, як перший етап лікування, сприяла відновленню еутиреозу (тиреотропний гормон ($1,8 \pm 0,4$) мМО/л), проте суттєвих змін у рівнях лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормонів, естрадіолу, прогестерону коефіцієнта ЛГ/ФСГ, загального пролактину та його біологічно активної фракції не відмічено ($p > 0,05$). Овуляторні менструальні цикли у цих хворих відновилися в 10,5 % випадків.

4. Застосування Мастодинону є ефективним лише за умови нормопролактинемії та вмісту біологічно активної фракції у ньому не більше 80 %. Клінічними маркерами таких кількісних показників пролактину є галакторея I – II ступеня та перехідне молоко в секреті молочних залоз,

альгодисменорея та емоційнопсихічні, нейровегетативні, вегетосудинні та ендокринно-обмінні прояви передменструального синдрому (26 %), мастодинія (30%). Ефективність Мастодинону проявилась за рахунок зниження вмісту біологічно активної фракції пролактину на 28,6 % при нормопролактинемії, що забезпечило настання овуляції у 86,0 % випадків.

5. Високий вміст біологічно активної фракції пролактину (більше 80 %) при нормопролактинемії та його рівень 60-80 % відповідно при гіперпролактинемії є лабораторними критеріями призначення Циклодинону, що веде до відновлення овуляції у 73,5 % випадків, зниження вмісту біологічно активної фракції пролактину на 30,2 % і рівня загального пролактину на 16,9 %, лютеїнізуючого гормону до $(9,0 \pm 0,9)$ МО/л, фолікулостимулюючого гормону до $(7,3 \pm 0,7)$ МО/л, естрадіолу до $(165,4 \pm 9,2)$ нг/л, прогестерону до $(20,1 \pm 1,8)$ мкг/л.

6. Гіперпролактинемія з вмістом біологічно активної фракції, що перевищує 80 % нечутлива до дофамінергічного впливу фітопрепаратів, тоді як синтетичні агоністи дофаміну (Бромкриптин) ефективно відновлюють овуляцію у 62,5 % випадків, усувають фолікулярні кісти – у 20,8 % та мастопатію - у 16,7 %.

7. У жінок з ендокринним безпліддям на фоні субклінічного гіпотиреозу комплексне застосування L-тироксину та диференційоване використання дофамінергічних препаратів, відповідно до розроблених нами клініко-лабораторних критеріїв, збільшує ефективність лікування ановуляторного синдрому у порівнянні з традиційною монотерапією, з 10,5 % до 62,5-86,0 % та забезпечує настання вагітності в 31,5 % випадків.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Першим етапом лікування ановуляторного синдрому у жінок з патологією щитоподібної залози є корекція лабораторних показників до досягнення еутиреозу (близько 3 місяців) та продовження прийому цих препаратів у підтримуючих дозах до відновлення овуляції.

2. На другому етапі лікування жінок з ендокринним безпліддям на фоні субклінічного гіпотиреозу, крім стандартного дослідження гормонального профілю, слід визначати рівень біологічно активної фракції пролактину та її вміст по відношенню до рівня загального гормону з метою ефективного диференційованого вибору дофамінергічних препаратів.

3. У жінок з ендокринним безпліддям та порушенням менструальної функції на фоні субклінічного гіпотиреозу, компенсованого L-тироксином, критерієм призначення Мастодинону в стандартних дозах (1 таблетка (або 30 крапель) 2 рази на добу протягом 3 місяців) є вміст біологічно активної фракції 60-80 % при нормопролактинемії в поєднанні з передменструальним синдромом, альгодисменореєю та мастодинією.

Циклодинон у відповідних дозах (1 таблетка (або 30 крапель) 1 раз на добу протягом 3

місяців) рекомендовано застосовувати при нормопролактинемії і вмісті біологічно-активної фракції більше 80 % та при гіперпролактинемії і вмісті біологічно активної фракції 60-80 %.

Синтетичні агоністи дофаміну недоцільно використовувати при гіперпролактинемії та вмісті біологічно активної фракції менше 80 % через часту появу побічних ефектів. Їх призначення доцільне при гіперпролактинемії і вмісті біологічно активної фракції більше 80 %, коли застосування фітопрепаратів не дає позитивного ефекту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Поширеність альгодисменореї у популяції дівчаток загальноосвітніх закладів м. Тернополя / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко, Т. І. Кулініч, О. О. Міхненко // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (26). – С. 274–276. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

2. Бойчук А. В. Особливості клінічних проявів альгодисменореї у молодих дівчат / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 22–25. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

3. Бойчук А. В. Особливості функціонування репродуктивної системи у жінок зі зниженою активністю щитоподібної залози / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 10–12. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

4. Бойчук А. В. Лікування ендокринного непліддя Мастодином та Йодомарином у жінок з ендемічним зобом на фоні гіперпролактинемії / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 122–124. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

5. Бойчук А. В. Диференційовані підходи до корекції ендокринного непліддя у жінок з різною активністю щитоподібної залози / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 131–134. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

6. Бойчук А. В. Диференційовані підходи до корекції синдрому гіперпролактинемії в залежності від функції щитоподібної залози / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2005. – С. 44–47. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

7. Петренко Н. В. Диференційовані підходи до корекції галактореї у жінок / Н.В. Петренко // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 79–81.

8. Петренко Н. В. Корекція ендокринних порушень у жінок в залежності від стану

щитоподібної залози / Н. В. Петренко // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 77–80.

9. Петренко Н. В. Роль і місце порушень функції щитоподібної залози у виникненні ендокринного непліддя / Н. В. Петренко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2006. – С. – 525–527.

10. Петренко Н. В. Застосування фітопрепаратів для корекції функціональної галактореї у жінок / Н. В. Петренко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2007. – С. 511–513.

11. Петренко Н. Результати опитування дівчат-підлітків з проблем порушення менструальної функції / Наталія Петренко, Тетяна Кулініч // 6-ий міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 21-23 травня 2002 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2002. – С. 117. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

12. Бойчук А. В. Особливості змін менструальної функції у жінок після хірургічної корекції тиреотоксикозу / А. В. Бойчук, Н. В. Петренко // Науковий потенціал світу 2004 : I міжнародна науково-практична конференція, 1-15 листопада 2004 р. : матеріали конф. – Дніпропетровськ : Наука і освіта, 2004. – Т. 32 «Медицина». – С. 5–7. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

13. Бойчук А. В. Особенности репродуктивной функции у женщин со сниженной функцией щитовидной железы / А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук, Н. В. Петренко // Медико-биологические проблемы Приднестровья : науч. конф. медицинского факультета ПГУ им. Т.Г. Шевченко с междунар. участием, 2005 р. : материалы конф. – Тирасполь : Издательство Приднестровского университета, 2005. – С. 80–83. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

14. Петренко Н. В. Некоторые аспекты функционирования репродуктивной системы у женщин с субклиническим гипотиреозом / Н. В. Петренко, А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук // Физиология и здоровье человека : I съезд физиологов СНГ, 19-23 сентября 2005 г. : научные труды. – М. : Медицина – Здоровье, 2005. – С. 139–140. (Здобувачем проведено збір та аналіз клінічного матеріалу, підготовлено статтю до друку).

15. Петренко Н. В. Передменструальный синдром как проявление гипофизарных расстройств / Н. В. Петренко // 10-ий міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 11-13 травня 2006 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 140.

16. Петренко Н. В. Застосування Мастодинону і Циклодинону для корекції функціональної галактореї / Н. В. Петренко // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии : наук.-практ. конф., 11-12 травня 2006 р. : матеріали конференції. – Сімферополь : Издательский центр КГМУ, 2006. – С. 243–244.

17. Петренко Н. Нові підходи до корекції ановуляторного синдрому у жінок з гіпотиреозом / Наталія Петренко // 11-ий міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 150.

18. Петренко Н. Ефективність відновлення овуляції у жінок з ендокринним непліддям на фоні субклінічного гіпотиреозу при використанні фітопрепаратів / Наталія Петренко // 12-ий міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 31 березня – 1 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – С. 132.

АНОТАЦІЯ

Петренко Н.В. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування порушень репродуктивної системи в залежності від функції щитоподібної залози. – Рукопис.

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

Дисертація присвячена вивченню клініко-патогенетичних аспектів діагностики та лікування порушень репродуктивної системи у жінок з субклінічним гіпотиреозом. Встановлено, що у жінок з субклінічним гіпотиреозом має місце той чи інший ступінь гіперпролактинемії, в більшості випадків зумовлений збільшенням вмісту біологічно активної фракції пролактину.

На підставі проведеного клініко-лабораторного обстеження розроблено клінічні та лабораторні критерії вибору дофамінергічних препаратів (Мастодинон, Циклодинон та Бромкриптин), обґрунтовано необхідність етапного застосування традиційної монотерапії L-тироксином та дофамінергічних препаратів, що дало змогу збільшити частоту відновлення овуляторних циклів та настання вагітності.

Ключові слова: ендокринне безпліддя, субклінічний гіпотиреоз, дофамінергічні препарати.

АННОТАЦИЯ

Петренко Н.В. Клинико-патогенетические аспекты диагностики и лечения нарушений репродуктивной системы в зависимости от функции щитовидной железы. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной 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.

Диссертация посвящена изучению клинико-патогенетических аспектов диагностики и лечения нарушений репродуктивной системы у женщин с субклиническим гипотиреозом. Для достижения поставленной цели нами была обследована 181 женщина с эндокринным бесплодием и нарушением менструальной функции на фоне субклинического гипотиреоза. Проведены исследования гипофизарного, тиреоидного и овариального гормонального статуса, характера менструальной функции, количественного и качественного состава секрета молочных желез, ультразвукографические параметры внутренних половых органов, щитовидной и молочных желёз. У больных с субклиническим гипотиреозом диагностировано нарушения репродуктивной системы по типу гиперпролактинэмического гипогонадотропного гипогонадизма, причём гиперпролактинэмия обусловлена повышенным содержанием биологически активной фракции пролактина, тогда как уровень общего гормона был повышен только в 38,1 % случаев. Отмечено, что нарушений функционирования репродуктивной системы зависят от уровня общего пролактина и содержания в нём биологически активной фракции. Нарушение гормональной регуляции проявилось развитием гипоменструального и ановуляторного синдромов, патологических пролиферативных образований в молочных железах (мастопатия) и яичниках (фолликулярные кисты).

Установлено довольно низкую эффективность восстановления овуляции при применении традиционной заместительной монотерапии L-тироксина, что обуславливало необходимость применения дофаминэргических препаратов.

С целью разработки клинико-лабораторных критериев применения дофаминэргических средств Мастодинон Циклодинон и Бромкриптин, учитывая их избирательное влияние на снижение уровня пролактина, всех больных было разделено на 4 группы. В 1 группу вошли женщины с нормопрولاктинэзией, у которых содержание биологически активной фракции не превышало 80 %. Ко 2 группе были отнесены больные с нормальным уровнем пролактина и содержанием биологически активной фракции более 80 %. К 3 группу отнесены больные с повышенным уровнем пролактина и содержанием биологически активной фракции 60-80 %, а в 4 группу – женщины с высоким содержанием (более 80 %) биологически активной фракции пролактина при гиперпролактинэмии. Отмечено, что у больных 1 и 3 групп при клиническом обследовании выявлялась галакторея I или II степени, а при микроскопическом исследовании – соответственно молозиво или переходное молоко. Галакторея III степени и наличие зрелого молока в секрете были клиническими маркерами нарушения секреции пролактина у женщин 2 и 4 групп.

Доказано, что Мастодинон является препаратом выбора для коррекции гипоталамо-гипофизарного дисбаланса у женщин с нормопрولاктинэзией и содержанием биологически активной фракции меньше 80 %, с выраженными симптомами альгодисменореи и

предменструального синдрома, что клинически проявляется галактореей I-II степени, наличием молозива или переходным молоком в секрете молочных желез. Применение Циклодинона рекомендовано у всех женщин с нормопрولاктинемией, и при гиперпрولاктинемии когда уровень биологически активной фракции пролактина не превышает 80 %. В связи с высокой частотой развития побочных эффектов Бромкриптин целесообразно назначать только женщинам с гиперпрولاктинемией и высоким уровнем биологически активной фракции (более 80 %).

У женщин с эндокринным бесплодием и нарушением менструального цикла на фоне субклинического гипотиреоза комплексное применение L-тироксина и дофаминэргических препаратов, в соответствии с разработанными нами клинико-лабораторными критериями, увеличивает эффективность лечения ановуляторного синдрома по сравнению с традиционной монотерапией, с 10,5 % до 62,5-86,0 % и обеспечивает наступление беременности в 31,5 % случаев.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, субклинический гипотиреоз, дофаминэргические препараты.

SUMMARY

Petrenko N.V. Klinikal-patogenetic aspects of diagnostics and treatment of violations of the reproductive system depending on the function of thyroid gland. - Manuscript.

The dissertation for obtaining the Candidate of Medical Sciences degree in speciality 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, State higher educational establishment is the «Ternopil state medical university by name Horbachevsky» MH of Ukraine, Ternopil, 2008.

Dissertation is devoted to the study of clinics and pathogenetical aspects of diagnostics and treatment of the reproductive system at women with subclinical hypothyroidism. It is set that at women with subclinical hypothyroidism takes place that or other degree of hyperprolaktinemia, in most cases conditioned by the increase of the contents of biologically-active fraction of prolactine.

On the basis of the conducted clinical and laboratory inspection the clinical and laboratory criteria of choice of dopaminergik preparations (Mastodynon, Cycloodynon and Bromocriptine) are developed, the necessity of staging application of traditional monotherapy L-thyroxine and dopaminergic medicines, is grounded that made it possible to promote frequency of renewal of ovulating cycles and coming of pregnancy.

Key words: endocrine infertility, subclinical hypothyroidism, dopaminergic medicines.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БАФ – біологічно активна фракція

E₂ – естрадіол

ІД – індекс дозрівання

КПІ – каріопікнотичний індекс

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

Пг – прогестерон

ПМС – передменструальний синдром

ПРЛ – пролактин

ТТГ – тиреотропний гормон

T₄ - тироксин

T₃ - трийодтиронін

УЗД – ультразвукове дослідження

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ЦІ – цервікальний індекс