

# КОРРЕКЦИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

## Т.В. ГЕРАСИМОВА

к. мед. н., заслуженный врач Украины, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

## Е.Н. ГОПЧУК

к. мед. н., кафедра акушерства и гинекологии № 1, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в условиях экономической нестабильности, снижения уровня рождаемости и высокого уровня общей смертности проблема сохранения и восстановления репродуктивного здоровья является актуальным вопросом не только в медицинском, медико-генетическом аспектах, но имеет важное биологическое, психологическое и социальное значение [2, 4].

На сегодняшний день в условиях неблагоприятной демографической ситуации, сложившейся в нашей стране на фоне постоянно возрастающих стрессогенных и техногенных нагрузок на организм девушек и женщин детородного возраста, все большую актуальность приобретают нейроэндокринные нарушения, отрицательно влияющие на реализацию репродуктивной функции [2]. Украина относится к регионам, эндемически неблагоприятным по содержанию йода и заболеваниям щитовидной железы среди населения. Патология щитовидной железы в Украине у женщин репродуктивного возраста достигает 37–46%, по данным различных авторов.

Хронический стресс и влияние экологических факторов на фоне формирующейся или имеющейся экстрагенитальной патологии приводит к ухудшению работы механизмов адаптации, нарушениям слаженной работы гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса, что манифестируется симптомами дисгормональных нарушений репродуктивной системы. Женский организм реагирует на дистресс нарушением циклических процессов в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Ключевое место в этих нарушениях принадлежит нейроэндокринной системе репродукции, прежде всего медиобазальному гипоталамусу и структурам миндалевидного комплекса. Высокий уровень гормонов стресса в крови может помешать своевременной овуляции и сократить лютеиновую фазу (установлено, что при хроническом стрессе кортизол играет роль в снижении уровня лютеинизирующего гормона в плазме крови). Снижение секреции прогестерона уменьшает вероятность успешной имплантации плодного яйца [2]. Эстрогены модулируют множество функций головного мозга, потенциально воздействуя на настроение и поведение, оказывая, в общем, позитивное влияние на состояние ментальной сферы. В связи с этим, изучение этиопатогенетических

механизмов нормализации овуляции и восстановления репродуктивной функции становится все более актуальным.

## АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным авторов [2, 3], несвоевременная диагностика, как и неадекватная коррекция вышеописанных функциональных изменений в период становления репродуктивной системы приводит к тому, что впоследствии они под воздействием многих других факторов переходят в стойкую органическую патологию и проявляются в виде таких нарушений, как синдром хронической тазовой боли, новообразования тазовых органов, бесплодие различного генеза, эндометриоз, внематочная беременность, невынашивание беременности.

В клинической практике врачу чаще всего приходится иметь дело с ановуляцией или неполноценной овуляцией с формированием недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ).

Ановуляция также часто становится причиной дисфункциональных маточных кровотечений, а в 40% случаев – олигоменореи или аменореи.

Одной из наиболее распространенных функциональных патологий яичника является НЛФ – состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы (< 11 дней) и отставанием созревания эндометрия от фазы менструального цикла (≥ 2 дня).

Согласно данным различных авторов, НЛФ регистрируется у 25,5–46,6% женщин с бесплодием при регулярном менструальном цикле и у 85% – с привычным невынашиванием беременности [2, 6]. НЛФ также является причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, овуляторных маточных кровотечений, предменструального синдрома [1].

Несмотря на более чем полувековую историю изучения НЛФ, клиническое значение этой патологии не снижается, а, напротив, приобретает все большую актуальность в виду раскрытия новых патогенетических механизмов и подходов к лечению.

НЛФ является полиэтиологической патологией. В структуре ее этиологических факторов можно выделить три основные группы [3, 4]:

- нарушение рецепторного аппарата эндометрия;
- первичная или вторичная недостаточность гонад (сниженный овариальный резерв);
- нарушение фолликулогенеза вследствие дисбаланса гонадотропных гормонов на фоне гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гипотиреоза, гиперандрогении, гиперпролактинемии и т. д.

Следует напомнить, что щитовидная железа, являясь одним из важнейших звеньев нейроэндокринной системы, оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию. Правильное формирование репродуктивной системы возможно только при нормальной функции щитовидной железы [5]. В настоящее время установлена тесная взаимосвязь между патологией щитовидной железы и нарушениями генеративной функции женщин. Так, при первичном гипотиреозе нарушения менструального цикла и НЛФ выявлены у 46–74% больных [3]. Наиболее частой формой нарушения менструального цикла при гипотиреозе является аменорея, частота которой при данном виде патологии щитовидной железы колеблется от 1,5 до 6% [4]. Необходимо отметить, что у пациенток с гипотиреозом нарушения репродуктивной функции выявляются и при регулярном менструальном цикле. При этом от 10 до 25% женщин предъявляют жалобы на бесплодие, которое обусловлено неполноценной лютеиновой фазой менструального цикла или ановуляцией. НЛФ и ановуляторные менструальные циклы у женщин с гипотиреозом встречаются приблизительно с одинаковой частотой [6].

Патогенез влияния дисфункции щитовидной железы на репродуктивную систему – многоступенчатый процесс. Ключевое значение при гипотиреозе имеет дефицит тиреоидных гормонов, которые необходимы для обеспечения основного обмена, тканевого дыхания и клеточного роста большинства активно функционирующих клеток и тканей, в том числе всех без исключения структур половой системы, включая яичники. Второстепенное значение могут иметь такие развивающиеся при гипотиреозе феномены, как изменение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны. Так, уменьшение его концентрации в крови при гипотиреозе может способствовать снижению уровней общих фракций тестостерона и эстрадиола и увеличению свободных (биологически активных) фракций этих гормонов. Гипофункция щитовидной железы приводит к изменению синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов, в результате снижается чувствительность яичников к гонадотропным гормонам гипофиза, нарушается периферический метаболизм эстрогенов.

Частота нарушений менструального цикла при первичном гипотиреозе в 3 раза выше, чем в общей популяции женщин репродуктивного возраста и составляет, по данным разных исследователей, 23,4–70%. Возможны олигоменорея, гиперменорея, меноррагия, стойкая аменорея.

Следует учитывать, что бесплодие на фоне патологии щитовидной железы наблюдают и при регулярном менструальном цикле из-за недостаточности лютеиновой фазы или ановуляции. Первичный гипотиреоз часто проявляется хронической ановуляцией и дисфункциональными маточными кровотечениями, возможно развитие гипогонадотропной аменореи. При длительном дефиците тиреоидных гормонов закономерно развивается

вторичная гиперпролактинемия, которая может сопровождаться всем спектром симптомов (галактореей, аменореей), характерных для гиперпролактинемического гипогонадизма. Это обусловлено тем, что гиперпродукция тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом при гипотироксинемии способствует увеличению выработки гипофизом не только тиреотропного гормона (ТТГ), но и пролактина. Гиперпролактинемия приводит к нарушению цикличности выделения гонадотропных рилизинг-гормонов. Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе (синдром Ван-Вика–Хеннеса–Росса) клинически проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичными поликистозными яичниками. Длительная стимуляция аденогипофиза по механизму обратной связи приводит к его увеличению за счет тиреотрофов и реже за счет пролактотрофов. Степень увеличения аденогипофиза колеблется от незначительной до выраженной, с развитием хиазмального синдрома.

Наименее изученным патогенетическим вариантом НЛФ является нарушение функции желтого тела на фоне функциональной гиперпролактинемией, связанной с гипотиреозом, что является причиной нарушения менструальной и генеративной функции более чем в 25–30% случаев.

В условиях повышенного уровня пролактина нарушается функция стероидогенного острофазного регуляторного протеина (StAR), который осуществляет перенос холестерина с наружной на внутреннюю мембрану митохондрии, где и происходят начальные этапы синтеза прогестерона.

Таким образом, ГП непосредственно снижает секрецию прогестерона желтым телом и индуцирует ранний лютеолиз [3, 5].

Благодаря достижениям молекулярной биологии, стали известны дополнительные механизмы нарушения функции желтого тела. К ним относятся тканевая гипоксия, ацидоз, избыток свободных радикалов, в большинстве случаев обусловленные сниженным кровоснабжением, а также истощение энергетических ресурсов клеток [6, 7].

Из вышеизложенного становится очевидной необходимость специального подхода к лечению НЛФ на фоне гипотиреоза с учетом как ведущего, так и сопутствующих патогенетических звеньев.

**Целью** нашей работы явилась разработка методов диагностики скрытой гипофункции щитовидной железы с последующим включением в комплекс лечения этой патологии с целью коррекции овуляторной функции у женщин с НЛФ на фоне гипотиреоза препарата Тазалок.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 82 женщины в возрасте от 20 до 38 лет, имевших регулярный менструальный цикл. Были использованы методы исследования – общеклинические лабораторные, специальные, инструментальные. Мы изучали клинические данные, тесты функциональной диагностики, проводили ультразвуковой мониторинг развития фолликулов, гормональный скрининг: фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормон, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, ТТГ, трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4).

Женщины были разделены на 2 клинические группы: пациентки с овуляторным менструальным циклом – 12 (14%);

женщины с НЛФ – 70 (83%).

О состоянии щитовидной железы судили по содержанию Т3, Т4 и ТТГ. Для выявления легкой степени гипотиреоза, который не имел клинических проявлений, были отобраны 28 (34%) женщин с тенденцией к повышению уровня ТТГ ( $> 4,1$  мЕд/л) и снижению уровня Т3 ( $< 70$  нг/мл) и Т4 ( $< 5,0$  мкг/мл) для проведения функциональной пробы с метопрокламидом. Результаты тестов оценивали по изменению содержания ТТГ в сыворотке крови через указанные промежутки времени, по максимальному абсолютному его приросту по сравнению с исходными значениями. Гормональные исследования у женщин контрольной группы и у больных с НЛФ проводили в фолликулярную фазу менструального цикла на 7–10 день цикла.

В результате проведения функциональных проб имело место достоверное увеличение уровня ( $p < 0,05$ ) ТТГ у 18 (22%) из 25 (30%) пациенток, что, по мнению ряда авторов, может указывать на легкую степень гипотиреоза.

В лечении дисгормональных состояний особый интерес представляет применение растительных препаратов за счет их мягкого, но эффективного комплексного воздействия на организм наряду с отсутствием серьезных побочных явлений и возможностью применения в качестве вспомогательного средства к традиционной фармакотерапии.

Всем женщинам с НЛФ на фоне гипотиреоза для восстановления овуляции мы назначали растительный препарат Тазалок в дозировке 30 капель 3 раза в сутки за 30 минут до еды в течение 12 недель на фоне коррекции гипотиреоза до эутиреоидного состояния. Включение в схему лечения препаратов природного происхождения, регулирующих кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние ЦНС, а также обладающих как гормоноподобным, так и антигормональным действием, целесообразно ввиду нейроэндокринной природы последнего. К таким препаратам относится фитопрепарат Тазалок (производства фармкомпании Профарма), содержащий смесь лекарственного растительного сырья – корень лабазника, корень петрушки кудрявой, корень и траву подмаренника настоящего, траву ленка настоящего и цветки календулы. Он является эффективным средством лечения дисгормональных расстройств: Тазалок оказывает мягкий стимулирующий эффект на секрецию как гонадотропных, так и яичниковых гормонов. Доказано стимулирующее влияние препарата на синтез фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола, при этом его действие на синтез тестостерона незначительно [8]. Тазалок оказывает воздействие на гормональный баланс организма, не нарушая механизмов его регуляции. Прием препарата приводит к нормализации менструального цикла, оказывает выраженный стимулирующий эффект на женскую половую функцию и либидо, имеет позитивное влияние на психоэмоциональный статус и состояние вегетативной нервной системы.

В исследовании терапевтического эффекта препарата на эндокринную функцию женщин доказана его высокая эффективность у больных с хронической ановуляцией и бесплодием [9]. Тазалок эффективно применяем как в виде монотерапии, так и в комплексе с гормональными препаратами, при этом комбинированное применение с гормональными препаратами приводит к потенцированию его положительного эффекта.

Фармакотерапевтическая эффективность препарата

обеспечивается наличием в его составе активных агентов, которые экстрагируются из смеси лекарственных веществ, обладающих следующим действием:

- противовоспалительным (за счет веществ, которые содержатся в календуле лекарственной, подмареннике настоящем, лабазнике шестиллопастном);
- спазмолитическим (фармакологически активные вещества петрушки и лабазника);
- гипотензивным (вещества календулы и ленка);
- болеутоляющим (вещества подмаренника настоящего и лабазника шестиллопастного);
- седативным (подмаренник, календула);
- противоаллергическим (сельдерей пахучий);
- кардиотоническим (календула лекарственная).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все женщины перенесли терапию хорошо, полный курс лечения препаратом Тазалок получили 100% женщин.

В ходе исследования гормонального профиля организма при выявлении тенденции к повышению уровня ТТГ и снижению Т3 и Т4 для диагностики гипотиреоза и выработки дальнейшего плана восстановления овуляторных циклов целесообразно проводить пробу с метоклопрамидом. В случае ее положительного ответа, в комплекс лечения эндокринного бесплодия следует включать тиреоидные препараты или использовать йодид калия.

Эффективность терапии с применением препарата Тазалок была получена в 97% случаев его использования, 3% женщин с тяжелой и стойкой ановуляцией прибегли к дополнительной медикаментозной терапии.

Изучение концентрации прогестерона у обследованных во вторую фазу менструального цикла показало, что после проведенного курса терапии отмечена тенденция к нормализации уровня прогестерона –  $24,4 + 3,2$  нмоль/мл ( $19,23 + 1,14$  нмоль/мл – до приема препарата). Такие показатели свидетельствуют о нормализации функции яичников после коррекции недостаточности их функции.

Исследование продемонстрировало, что применение Тазалока эффективно и динамично позволяет улучшить качество жизни женщин, а повышение концентрации сывороточного прогестерона на фоне терапии позволяет рекомендовать его как препарат с фитогестагенной активностью, эффективный для коррекции НЛФ, в том числе на фоне гипотиреоза, а также относительных или абсолютных гиперэстрогений.

Наличие в составе препарата Тазалок целого комплекса действующих веществ обеспечивает многоуровневый механизм его эффективности, который реализуется как на центральном (гипофизарном), так и периферическом (половые железы, кора надпочечников) уровнях:

- нормализация функции эндокринных желез;
- вазодилатирующее действие, активизация кровообращения в половых органах;
- повышение функциональной активности ЦНС путем улучшения энергетики и процессов синтеза в нейронах.

Соответственно можно говорить о Тазалоке как о препарате, который значительно повышает адаптивность женщины не только на уровне гомеостаза, но и по основным эволюционно-биологическим критериям.

**ВЫВОД**

Резюмуючи вищеизложенное, можно отметить, что изучение этиопатогенетических аспектов НЛФ все так же остается актуальным. Фитотерапия является не только научно обоснованным способом лечения и профилактики гинекологических заболеваний, но и методом, который имеет все права на творческое раз-

витие с учетом современных тенденций в медицине. Исходя из изложенных характеристик и полученных клинических результатов, препарат Тазалок можно рекомендовать как этиопатогенетически обоснованное средство терапии НЛФ и в качестве монотерапии, и в комплексном лечении наряду с гормональными лекарственными средствами.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Демина Т.Н., Гошкодера И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем // Здоровье женщины. – 2004. – № 4(20). – С. 63–69.
2. Венцковская И.Б., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия в практике врача-гинеколога // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 71–76.
3. Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. «Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implication.» Ann. Int. Med, 129(1998):229-240.
4. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины // Международный эндокринологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
5. Bauman R.A., Kant G.J. Chronic sustained stress increases levels of anterior pituitary prolactin mRNA. Pharmacol. Biochem. Behav, 67(2000):423-431.
6. Stocco C., Telleria C., Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. Endocrine reviews, 4(2007):117-149.
7. Niswander G.D. «Molecular control of Luteal Secretion of Progesterone.» Reproduction, 123(2002):333–339.
8. Vankov S. «A propos of tribestan pharmacology.» Scientific technical report (1980).
9. Tomova M., Guylemetova R. «Steroid saponin and steroid sapogenine. Furastanol bisglykosid aus Tribulus terrestris L.» Planta medica, 34(1978):188-191.
10. Keleki S., Kaya E., Alan M., Alan Y., Bilge U., Mollamahmutoglu L. «Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive aged women with or without abnormal uterine bleeding.» Fertil. Steril, 84(2005):682-686.

**КОРЕКЦІЯ НЕДОСТАТНОСТІ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ НА ФОНІ ГІПОТИРЕОЗУ**

**Т.В. Герасимова**, к. мед. н., заслужений лікар України, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

**О.М. Гопчук**, к. мед. н., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Наведено результати дослідження, присвяченого корекції недостатності лютеїнової фази (НЛФ) у жінок з гіпотиреозом за допомогою негормонального препарату комплексної дії Тазалок.

У дослідження увійшли 82 жінки віком від 20 до 38 років, які мали регулярний менструальний цикл. Жінки були розділені на 2 клінічні групи: пацієнтки з овуляторним менструальним циклом – 12 (14%); жінки з НЛФ – 70 (83%). Усім жінкам з НЛФ на фоні гіпотиреозу для відновлення овуляції призначали роліний препарат Тазалок у дозуванні 30 крапель тричі на добу за 30 хвилин до їжі протягом 12 тижнів на фоні корекції гіпотиреозу до еутиреїдного стану.

Ефективність терапії із застосуванням препарату Тазалок була отримана в 97% випадків його використання, 3% жінок з важкою і стійкою ановуляцією вдалися до додаткової медикаментозної терапії.

Дослідження продемонструвало, що застосування Тазалоку ефективно і динамічно дозволяє поліпшити якість життя жінок, а підвищення концентрації сироваткового прогестерону на фоні фітотерапії дозволяє рекомендувати його як препарат з фітогестагенною активністю, ефективний для корекції НЛФ, у тому числі при гіпотиреозі, а також відносних або абсолютних гіперестрогеніях.

**Ключові слова:** недостатність лютеїнової фази, гіпотиреоз, Тазалок.

**LUTEAL PHASE DEFICIENCY CORRECTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AT HYPOTHYROIDISM BACKGROUND**

**T.V. Gerasimova**, PhD, Honored Doctor of Ukraine, assistant professor of the Obstetrics and Gynecology Department number 1, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik

**O.M. Hopychuk**, PhD, Obstetrics and Gynecology Department number 1, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik

The results of a study on the correction of luteal phase deficiency (NLF) in women with hypothyroidism using non-hormonal drug complex action Tazalok are presented in the article.

The study included 82 women aged 20 to 38 years with regular menstrual cycles. Women were divided into two clinical groups: 12 (14%) patients with ovulatory menstrual cycle, 70 (83%) woman with NLF. All women with NLF and hypothyroidism we prescribe herbal drug Tazalok at a dosage of 30 drops 3 times a day 30 minutes before meals for 12 weeks to restore the ovulation on the background of hypothyroidism correction to the euthyroid state.

The efficacy of therapy with Tazalok was obtained in 97% of cases of use, 3% women with severe and persistent anovulation had additional drug therapy.

The study demonstrated that the Tazalok use can efficient and dynamic improve the quality of women life, and an increased concentration of serum progesterone during therapy can be recommended this phytoestrogen drug as an effective for the correction of NLF, including hypothyroidism, as well as relative or absolute giperestrogeniya.

**Key words:** luteal phase deficiency, hypothyroidism, Tazalok.