

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

ГУ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА
ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ

УДК 618.2+001(575.3)

На правах рукописи

КОСИМОВА САОДАТ ИНОМДЖОНОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В РЕГИОНЕ
ЙОДДЕФИЦИТА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01-акушерство и гинекология

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

доктор медицинских наук,

доцент Д.А. Ходжамуродова

Душанбе-2021

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	9
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ЙОДДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1 Этиология, патогенез, клиническая симптоматика гиперпролактинемии и её влияние на репродуктивную функцию женщин.....	16
1.2 Влияние щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин. Взаимосвязь гиперпролактинемии и гипотиреоза.....	22
1.3 Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение ГПРЛ в регионе йод-дефицита.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Материал и дизайн исследования.....	36
2.2 Методы исследования.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	43
3.1 Обращаемость больных по региону проживания.....	43
3.2 Клинико-anamnestическая характеристика женщин с бесплодием	45
3.3 Особенности нарушения репродуктивной функции у бесплодных женщин с ГПРЛ в регионе йоддефицита.....	52
3.4 Нарушения менструальной функции у бесплодных женщин с гиперпролактинемией в регионе йоддефицита.....	55
3.5 Данные дополнительных методов исследования	59
3.6 Оценка гормонального статуса у пациенток исследуемых групп	61

3.7 Результаты исследования тиреоидной функции у обследованных больных	65
ГЛАВА 4. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С ГПРЛ В РЕГИОНЕ ЙОДДЕФИЦИТА	68
4.1 Этапы лечения бесплодных женщин с ГПРЛ в регионе йоддефицита	68
4.2 Эффективность лечения в 1 группе бесплодных женщин (гиперпролактинемия при субклиническом гипотиреозе)	71
4.3 Эффективность лечения во 2 группе бесплодных женщин (гиперпролактинемия при эутиреозе)	73
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
Рекомендации по практическому использованию результатов	85
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АМГ	антимюллеров гормон
АТА	Американская Тиреоидная Ассоциация
АТ-ТПО	антитела к тиреопероксидазе
ВАК РФ	высшая атестационная комиссия Российской Федерации
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	гонадатропин релизинг гормон
ГПРЛ	гиперпролактинемия
ГСГ	гистеросальпингография
ДФЛ	дефицит лютеиновой фазы
E ₂	эстрадиол
ИМТ	индекс массы тела
ИР	инсулин резистентность
КОК	комбинированные оральные контрацептивы
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
МРТ	магнитно резонансная томография
МЦ	менструальный цикл
НИИ АГ и П	научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии
НМЦ	нарушение менструального цикла
ПРЛ	пролактин
СКГ	субклинический гипотиреоз
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
СССГ	секс - стероид связывающий глобулин
Т	тестостерон
ТРГ	тиреотропин-релизинг-гормон

ТСГ	тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	тиреотропный гормон
ТФД	тесты функциональной диагностики
T ₃	трийодтиронин
T ₄	тироксин
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЩЖ	щитовидная железа
ХГЧ	человеческий хорионический гонадотропин
ЦМВ	цитомегаловирус
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность проведения исследования по теме диссертации. ВОЗ определяет репродуктивное здоровье, как состояние полного физического, умственного и социального благополучия, во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы [M.C. Inhorn, 2015]. Бесплодие остается проблемой глобального масштаба, истинную численность которой трудно оценить. По некоторым данным частота бесплодия в разных странах в настоящее время составляет от 10% до 30% [M.C. Inhorn, 2015; M.M. Akhondi et al., 2019]. По рекомендации ВОЗ, первым исследованием, проводимым женщинам с бесплодием, должно быть определение концентрации пролактина в крови [M.C. Inhorn, 2015; S.Z. Van der Poel, 2012].

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) это аномально высокий уровень пролактина в сыворотке крови [E.T. Elhaj et al., 2016]. В структуре женского бесплодия эндокринного генеза гиперпролактинемия выявляется в 40% случаев, доходя до 70% [И.В. Высоцкая, 2016; Т.В. Себко, 2016; О.В. Рыкова, 2015; W. Yoshioka et al., 2015;]. Частота гиперпролактинемии при обследовании гинекологических больных составляет 11–47% [Т.В. Овсянникова, 2014;]. Актуальным остается вопрос восстановления фертильности и снижения репродуктивных потерь у женщин с гиперпролактинемическим синдромом [Y.J. Lee et al., 2014; Назаренко Т.А. 2015; Рустамова М.С. 2012г].

Полиэтиологичность ГПРЛ вносит значительные трудности в трактовку результатов обследования больных и в решение вопросов лечебной тактики [Л.В. Никонова и др., 2016; L.T. Fourman, 2015]. Одним из пусковых механизмов развития ГПРЛ является гипотиреоз, вызывающий избыточную секрецию тиролиберина [A. Bhansali, 2015]. Установлено, что тиролиберин приводит к гиперстимуляции лактотрофов и гиперпролактинемии [Г.А. Мельниченко и др., 2016; Л.В. Никонова и др., 2016; T. Sirohi, 2018].

Расстройства функции щитовидной железы могут вызвать нарушения в работе репродуктивной системы у женщин а также несут риск развития патологических изменений в органогенезе со стороны плода [J.V. Hennessey,

2015]. По данным научных работ, риск привычного выкидыша повышен у женщин с антителами к тиреопероксидазе и риск удваивается у женщин с ТТГ $>2,5$ мМЕ / л в первом триместре [Т. Kobayashi et al., 2018]. Была обнаружена значимая связь между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и низкими уровнями АМГ в сыворотке крови [F. Saglam et al., 2015; F. Magri et al., 2015; S. Bahri et al., 2019; Weghofer et al., 2016].

Эндокринное бесплодие (гиперпролактинемия, гиперандрогенемия, хроническая ановуляция неясного генеза) в 34% — 46,1 % случаев сопровождается патологией щитовидной железы [М.А. Мирахмедова, 2019; Т.Б. Моргунова, 2016; Д.А. Ходжамуродова, 2015; Анварова Ш С., 2016г]. Установлено наличие коррелятивной зависимости между частотой нарушений менструального цикла и тяжестью поражения щитовидной железы а также гиперпролактинемией и гипотиреозом у женщин с первичным и вторичным бесплодием [Р. Andreeva, 2014; С. Nath et al., 2016; А. Moridi et al., 2019; Р. Sethi, 2016; Р. Vartej, 2018]. Нарушения менструального цикла при первичном гипотиреозе составляют по данным разных авторов 23,4–70% и чаще проявляются – олигоменореей, гиперполименореей, меноррагией, стойкой аменореей [Е.А. Соснова, 2017; L.T. Fourman, 2015].

В Республике Таджикистан заболевания ЩЖ занимают первое место в структуре эндокринной патологии и встречаются в 5-10 раз чаще среди женщин репродуктивного возраста у которых при лактации и беременности возникают наибольшие потребности в йоде [М.А. Мирахмедова, 2019; Д.А. Ходжамуродова, 2015; С. Trummer et al., 2015; Анварова Ш.С.2016]. В условиях йоддефицита компенсаторно гиперплазированная щитовидная железа временно поддерживает эутиреоидное состояние, в дальнейшем развивается гипотиреоз [А. Jefferys, 2015, S. Niwattisaiwong, 2017].

Таким образом, гипофункция ЩЖ при ГПРЛ неблагоприятно отражается на репродуктивной функции женщин, может вызвать нарушения менструального цикла, приводить к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода [Т.Н. Захаренкова, 2017; А. Amouzegar et al., 2014].

Скрининг на нарушения функции ЩЖ (ТТГ, Т4св., АТ-ТПО) остается актуальным при обследовании бесплодных супружеских пар в регионе йоддефицита.

Степень изученности научной проблемы. ПРЛ воздействует на репродуктивную функцию, путем воздействия на органы и ткани имеющие рецепторы к ПРЛ. ГПРЛ прерывает гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, путем подавления секреции гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ) из гипоталамуса, что в свою очередь снижает секрецию ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, таким образом, прерывая овуляторный цикл у женщин. ГПРЛ полиэтиологичное заболевание, одним из вызывающих его факторов является гипотиреоз. В настоящее время достигнуты определённые успехи в изучении проблем связанных с диагностикой ГПРЛ и субклинического гипотиреоза. СКГ распространенное состояние и к настоящему времени проведено мало исследований о целесообразности его лечения, и их результаты часто противоречат друг другу. Следовательно каждый клинический случай требует индивидуального подхода, должны быть разработаны регионспецифичные (триместр специфичные) диапазоны ТТГ. Женщины репродуктивного возраста наиболее восприимчивы к дефициту йода и в регионе йоддефицита проблема бесплодия у женщин с ГПРЛ остается актуальной.

Теоретические и методологические основы исследования. Теоретической основой данного исследования явилось изучение материалов международных и отечественных исследователей. Полученные данные важны в гинекологической эндокринологии в плане понимания компенсаторных и патологических изменений репродуктивной системы при ГПРЛ в регионе йоддефицита. Основой методологического подхода явились современные методы диагностики и лечения ГПРЛ у женщин с бесплодием.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования. Изучить клинические особенности, гормональный статус при гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в йоддефицитном регионе, оптимизировать алгоритмы диагностики и лечения ГПРЛ.

Объект исследования. Объектом исследования явились клиника НИИ АГиП, ГУ «Республиканский клинический центр эндокринологии», городской центр эндокринологии.

Предмет исследования. Предметом исследования явились инфертильные женщины с ГПРЛ в регионе йоддефицита.

Задачи исследования.

1. Определить удельный вес эутиреоидного зоба и субклинического гипотиреоза у инфертильных женщин с гиперпролактинемией в регионе йоддефицита.
2. Выявить клинические особенности гиперпролактинемии у данной категории больных.
3. Оценить гормональный дисбаланс гипофизарно-тиреоидно-яичниковой системы у женщин с бесплодием в регионе йоддефицита
4. Оптимизировать алгоритм диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у инфертильных женщин в регионе йодной недостаточности и оценить эффективность консервативного метода лечения.

Методы исследования: Для диагностики причин бесплодия у 150 женщин репродуктивного возраста с ГПРЛ в регионе йоддефицита было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, которое включало: сбор анамнеза (наследственная отягощённость, клинические особенности менструальной функции с возраста менархе); объективное обследование; вычисление индекса массы тела по формуле; подсчёт гирсутного числа по шкале Ferriman et Galwey; гормональное исследование гипофизарно-тиреоидно-яичниковой системы; тиреоэхография; трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза; диагностическая, лечебная гистероскопия и лапароскопия с хромосальпингоскопией (производились больным по показаниям

с помощью стандартного комплекса аппаратуры фирмы «Karl Storz» (Германия)); МРТ головного мозга (по показаниям).

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием пакета статистического анализа «Statistica 6.0» (Statsoft, Inc., США), на основании принципов медицинской статистики.

Область исследования. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.01.- акушерство и гинекология. Подпункт 3.2.1. менструальная функция и ее нарушения. Регуляция менструальной функции, аменорея и гипоменструальный синдром, дисфункциональные маточные нарушения, болезненные менструации. Нейроэндокринные синдромы. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Подпункт 3.2.5. Планирование семьи. Современные средства контрацепции, бесплодие женщин, мужское бесплодие. Клиника, диагностика, лечение, профилактика.

Этапы исследования.

1 этап – ретроспективно проанализированы истории болезней бесплодных женщин с ГПРЛ за период 2007-2014гг.

2 этап – исследование охватывают период 2014-2020 гг. За это время проспективно обследованы и пролечены 150 женщин с гиперпролактинемией, и бесплодием, в отделении гинекологической эндокринологии Таджикского научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии (ТНИИ АГ и П).

Критериями отбора больных послужили: фертильный возраст женщин, длительность бесплодия свыше 1 года; наличие гиперпролактинемии, галактореи; патологии щитовидной железы.

Критериями исключения в данном исследовании явились наличие макроаденомы, острые соматические заболевания, трубно-перитонеальный и мужской фактор бесплодия.

Дисфункция щитовидной железы отягощает течение гиперпролактинемического синдрома, в зависимости от длительности

существования и функционального состояния. Исследуемая группа бесплодных женщин с ГПРЛ и галактореей была разделена на две группы, с учетом уровня ТТГ более и менее 2,5 мМЕ/л.

В первую группу вошли 31 (20,7%) бесплодных женщин с ГПРЛ и субклиническим гипотиреозом.

Во вторую группу - 119 (79,3%) больных с ГПРЛ при эутиреозе. Контрольная группа сформированна из 20 здоровых, фертильных женщин репродуктивного возраста.

3 этап – статистический анализ результатов

Основная информационная и исследовательская база. Информационной базой для исследования явились материалы отечественных и международных исследований. Исследования проводились на базе научного отдела гинекологической эндокринологии и репродуктологии ГУ «ТНИИ АГиП».

Достоверность результатов работы. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, применении современных методов исследования и использовании современных, адекватных методов статистической обработки. Использованы современные методики накопления и анализа ключевой информации с использованием программ электронных таблиц Microsoft Office Excel. Объем и статистическая обработка полученных данных являются репрезентативными.

Научная новизна исследования.

Среди инфертильных женщин с выявленной гиперпролактинемией установлен высокий удельный вес эутиреоидного зоба (79,3%), в 3,8раза чаще по сравнению с субклиническим гипотиреозом (20,7%), $p < 0,05$.

Выявлено, что среди обратившихся инфертильных женщин с гиперпролактинемией и субклиническим гипотиреозом преобладали жительницы сельской местности 73,3% по сравнению с городскими жительницами 26,7%), $p < 0,05$.

Показано, что у инфертильных женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы первичное бесплодие встречается в 60,5% при

эутиреоидном зобе, в 32,3% - при субклиническом гипотиреозе ($p < 0,01$). Вторичное бесплодие в 67,7% при субклиническом гипотиреозе, в 39,5% при эутиреоидном зобе ($p < 0,01$). У женщин с вторичным бесплодием высока частота репродуктивных потерь в 1,9 раза чаще при сочетании гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом (77,8%) по сравнению с женщинами с эутиреозом (42%), $p < 0,05$.

Установлено, что при гиперпролактинемии и изученных дисфункциях щитовидной железы нарушения менструального цикла характеризуются преобладанием ановуляции (90,3% при сочетании гиперпролактинемии и субклиническом гипотиреозе, в 82,4% при эутиреозе), ($p > 0,05$).

Выявлено, что женщины с бесплодием и гиперпролактинемией, независимо от вида патологии щитовидной железы могут иметь различный фенотип и ИМТ (нормальная масса тела – 54%, ожирение – 40,7%, дефицит массы тела – 5,3%).

Обоснованна необходимость изначального исключения патологии щитовидной железы бесплодным женщинам, проживающим в регионе йоддефицита.

Установлены статистически значимые различия уровней эстрадиола и ТТГ в сыворотке крови инфертильных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе по сравнению с соответствующими показателями при эутиреозе.

Выявленна прямая корреляционная связь между пролактином и T_4 , ТТГ и T_3 , обратная корреляция – пролактином и T_3 , ТТГ и T_4 у женщин с субклиническим гипотиреозом; у женщин с эутиреозом прямая корреляционная связь между пролактином и T_4 , обратная корреляционная связь между ТТГ и T_4 , ТТГ и T_3 .

Теоретическая значимость исследования. Полученные данные важны для понимания компенсаторных и патологических изменений, происходящих при ГПРЛ с СКГ и эутиреозом что позволяет обосновать тактику комплексного лечения этой патологии в регионе йоддефицита. Результаты научного

исследования включены в программу обучения студентов ТГМУ и слушателей института последипломной подготовки медицинских кадров.

Практическая значимость работы. Проведен комплексный анализ клинической симптоматики и гормонального статуса гиперпролактинемического синдрома у бесплодных пациенток. На основании полученных результатов выявлены клинические и гормональные особенности гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом в регионе йоддефицита.

Установлено, что субклинический гипотиреоз отягощает течение основного заболевания. Выявлен положительный лечебный эффект применения медикаментозных средств L-тироксина при сочетанной эндокринопатии и Метформина при коррекции данных гормональных дисфункций. Доказана высокая эффективность оптимизированного алгоритма диагностики и лечения гиперпролактинемии у инфертильных женщин в регионе йоддефицита.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлена высокая обращаемость инфертильных жительниц села (73,3%) по сравнению с городскими жительницами (26,7%), $p < 0,05$. Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии у инфертильных женщин с субклиническим гипотиреозом и эутиреозом характеризуются галактореей, ановуляцией, первичным и вторичным бесплодием, репродуктивными потерями.
2. У инфертильных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе выявлена прямая корреляция между уровнями ПРЛ и связанного T_4 , ТТГ и T_3 ; обратная корреляция – между ПРЛ и T_3 , между ТТГ и T_4 связанным. При диффузном эутиреоидном зобе - прямая корреляция между ПРЛ и T_4 связанным, обратная - ТТГ с T_4 св. и T_3 .
3. Проведение комплексных диагностических и лечебных мероприятий при гиперпролактинемии у инфертильных женщин с дисфункцией щитовидной железы приводит к нормализации ИМТ, среднего объема щитовидной железы, показателей гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-яичниковой систем.
4. Применение оптимизированного алгоритма диагностики и лечения гиперпролактинемии у инфертильных женщин при диффузном эутиреоидном

зобе и субклиническом гипотиреозе способствует высокой эффективности восстановления овуляторного менструального цикла (при субклиническом гипотиреозе в 96,4% при диффузном эутиреоидном зобе в 71,4%); высокой частоте наступления беременности (при субклиническом гипотиреозе 45,2%, при диффузном эутиреоидном зобе 63,9%).

Личный вклад диссертанта. Автор принимал активное участие в ходе сбора диссертационного материала и в проведении диагностических и лечебных мероприятиях, направленных на восстановление репродуктивной функции женщин с бесплодием. Лично автором выполнен анализ по данным современной литературы, анализ полученных результатов научного исследования, а также статистическая и графическая обработка результатов.

Реализация работы и апробация материалов диссертации. Материалы диссертации доложены на международной научно-практической конференции, приуроченной к 40 летию НИИ АГ и П «Современные подходы сохранения и восстановления репродуктивной функции» (26 октября, Душанбе, 2020г.); 64-й международной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибн Сино, посвященной 25-летию Государственной независимости Республики Таджикистан «Проблемы теории и практики современной медицины» (18 ноября, Душанбе, 2016г).

Апробация работы состоялась 27 октября 2020 года на заседании экспертно-проблемной комиссии по акушерству и гинекологии Таджикского Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенного исследования нашли практическое применение в клинике «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии», республиканском клиническом центре эндокринологии; городском центре эндокринологии; в национальном и городских центрах репродуктивного здоровья.

Результаты научного исследования включены в программу обучения студентов ТГМУ и слушателей института последипломной подготовки медицинских кадров.

Публикации результатов научной работы. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, 6 из которых опубликованы в журналах рецензируемых ВАК РФ, получено 5 актов о внедрении. Издано учебно-методическое пособие «Гиперпролактинемия и бесплодие (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения)».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 6 рисунками и 20 таблицами, 3 схемами. Библиографический список состоит из 185 источников (56 русскоязычных и 129 иностранных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ В ЙОДДЕФИЦИТНОМ РЕГИОНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Этиология, патогенез, клиническая симптоматика гиперпролактинемии и её влияние на репродуктивную функцию женщин.

По рекомендации ВОЗ, предлагается следующая **классификация этиологических факторов ГПРЛ** [9, 101]:

1. Первичные формы (интракраниальные) – возникают при опухолях, травмах воспалительных процессах гипоталамуса или гипофиза, которые приводят к сдавлению ножки гипофиза и нарушению транспорта дофамина. Гиперпролактинемия при этом обусловлена так называемым «stalk»-эффектом. Могут наблюдаться сочетанные формы [53].

2. Вторичные формы (висцеральные): эндокринопатии (первичный гипотиреоз, заболевания надпочечников, болезнь Аддисона, болезнь Иценко – Кушинга, синдром Штейна– Левинталя, акромегалия), нейрогенная ГПРЛ, эктопическая продукция ПРЛ (карцинома бронхов, гипернефроз, рак или травма молочных желез и грудной клетки, хроническая почечная недостаточность, последствие после частых выскабливаний матки в виде повреждения рецепторов) [108].

3. Гиперпролактинемия вследствие применения фармакологических препаратов (антипсихотики, антидепрессанты, антигипертензивные средства, высокие дозы эстрогенов и др.) [54, 149]. По данным научных исследований ГПРЛ обычно не встречается у пациентов с циррозом печени, и в основном связан с приемом лекарств или наличием провоцирующих факторов, которые, потенциально вызывают ГПРЛ [154, 155].

4. Идиопатическая ГПРЛ, причины не обнаружены, но со временем открывают новые этиопатогенетические аспекты ГПРЛ [46].

5. Функциональная ГПРЛ - у женщин возникает при синдроме поликистозных яичников, первичном гипотиреозе, гормонально активных

опухолях яичников, дисфункции коры надпочечников. При хронической почечной недостаточности и циррозе печени вследствие применения фармакологических препаратов [31, 71].

По данным Delgado-Alvarado M. (2018) [145], установлено что именно ГПРЛ можно считать ранним проявлением развития острого психоза (шизофрении). Следовательно, профилактику и раннюю терапию острых эпизодов психозов следует начинать с нормализации ГПРЛ.

Опубликованны также научные статьи об идиопатической ГПРЛ, как вариант потери функции в гене, кодирующем рецептор пролактина (PRLR), которая была связана с полным отсутствием лактации после каждого родов, у одной женщины, в то время как у другой женщины наблюдалась персистирующая послеродовая галакторея, но данное явление не до конца понято [136, 180].

ПРЛ воздействует на репродуктивную функцию, путем воздействия на органы и ткани имеющие рецепторы к ПРЛ, участвует в синтезе легочных сурфактантов легких плода к концу беременности и иммунной толерантности материнского организма к плоду во время беременности. ПРЛ также стимулирует пролиферацию клеток-предшественниц олигодендроцитов (отвечают за образование миелиновых оболочек на аксонах в центральной нервной системе), участвует в регуляции поведения, большинстве обменных процессов в организме и деятельности других жизненно важных систем [109].

ПРЛ – гормон полипептидной природы, синтезируется в основном ацидофильными клетками аденогипофиза, однако существует и внегипофизарная локация продукции этого гормона: плацента, нейроны головного мозга, миоэпителий, половые и молочные железы, шишковидная железа, тимус и другие ткани [28, 92, 103]. ПРЛ находится под двойной регуляцией гипоталамическими гормонами. **Ингибирующий сигнал** преобладающий, предотвращает высвобождение пролактина и опосредуется дофамином — т.е. это катехоламин, предшественник синтеза адреналина и норадреналина [19, 136]. **Стимулирующий сигнал** опосредуется тиреотропин - релизинг – гормоном (ТРГ), основная функция которого заключается в активации продукции

тиреотропного гормона (ТТГ). Также уровень ПРЛ в гипофизе регулирует секрецию дофамина в гипоталамусе [111,150].

Секреция пролактина характеризуется наличием циркадного ритма и секретуруется в импульсном режиме [42]. В ночное время концентрация пролактина увеличивается, начинает снижаться после пробуждения. Циркадный ритм секреции ПРЛ исчезает в течение беременности и кормления грудью, когда наблюдается физиологическая гиперпролактинемия. Также физиологическая гиперпролактинемия возникает при приеме пищи, физической активности, стрессе, коитусе и т.д. Уровень пролактина нормализуется в течении приблизительно 6 месяцев после родов у кормящих матерей и в течение нескольких недель у некормящих матерей [101, 164].

Этиопатогенез нарушений менструального цикла при гиперпролактинемии связан с тормозящим влиянием гиперпролактинемии на пульсирующую секрецию ГнРГ [17, 103].

Длительная ГПРЛ часто индуцирует развитие пролактиномы, прерывает гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, путем подавления секреции гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ) из гипоталамуса, что в свою очередь снижает секрецию ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, таким образом, прерывая овуляторный цикл с развитием ановуляции у женщин [109].

Клинические проявления ГПРЛ. ГПРЛ может проявляться бесплодием, галактореей, нарушением менструального цикла или протекать бессимптомно [22]. Первичная или вторичная аменорея диагностируется в 50-60% случаев, опсоменорея в 28-35%, ановуляция с недостаточностью второй фазы менструального цикла в 10-15% случаев. Через 3-6 месяцев после приема КОКов может возникать эстроген-индуцированная ГПРЛ [77]. Развитие синдрома галактореи – аменореи и олигоменореи возможно при достаточно умеренном повышении уровня пролактина в крови.

Бесплодие (до 70%) при гиперпролактинемии может возникать даже при регулярном менструальном цикле в 2-5% случаев, но из-за недостаточности лютеиновой фазы или ановуляции [31, 116, 147].

Галакторея (лакторея) — по данным научных исследований наблюдается примерно в 67% случаев ГПРЛ и не коррелирует с уровнем ПРЛ и при относительно регулярном ритме менструаций и подтвержденной ГПРЛ галакторея выявляется у 15—20% женщин. [41, 62]. А также может наблюдаться при гиперчувствительности рецепторов к нормальному уровню ПРЛ или при высокой биологической активности ПРЛ и при этом менструальный цикл может быть овуляторным или ановуляторным [56]. Гипогонадизм приводит к прекращению галактореи

По рекомендации ВОЗ (1984) галакторею делят на 3 степени [45]:

I степень — при сдавливании области ореолы молочных желез молозиво выделяется капельно;

II степень — при сдавливании области ореолы молочных желез молозиво выделяется струйно;

III степень — молозиво выделяется спонтанно.

Увеличение массы тела по данным многих исследований наблюдается у 40—60% женщин с ГПРЛ [23]. Согласно рекомендациям ВОЗ при ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², ставится диагноз избыточный вес, при ИМТ 30 кг/м² и выше ожирение различной степени [21].

Повышенная концентрация ПРЛ, действует непосредственно на β -клетки поджелудочной железы, которые обильно снабжены дофаминовым рецептор типа 2 (D2R), стимулирует их активность, и приводит к снижению толерантности к глюкозе, развитию инсулинорезистентности и нарушению процессов метаболизма. Установлена положительная корреляция между метаболическим синдромом и ГПРЛ, применение агонистов дофамина (бромокриптин, каберголин) значительно улучшает уровень углеводного и липидного профилей, а также снижает выраженность метаболического синдрома [49, 62, 65, 66, 74].

Но американскими учеными установлено, что ГПРЛ была связана с более низким риском развития диабета 2 типа (отмечена обратная корреляция). По их данным у здоровых женщин пролактин в биологически нормальном диапазоне играл защитную роль в патогенезе диабета 2 типа [84, 85].

В настоящее время установлено, что основным методом лечения ожирения является рациональное питание и увеличение физических нагрузок, а лекарственные препараты являются дополнительным методом лечения [23]. Если после 3 месяцев рационального питания и физических нагрузок [49] снижение массы тела составляет менее 10 % от исходной и ИМТ > 30 кг/м² тогда только назначают медикаментозное лечение. При сочетании наследственности по сахарному диабету 2-го типа, абдоминального ожирения и наличия факторов риска ожирения с ИМТ > 27 кг/м², также назначается медикаментозная терапия [18, 91].

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований женщин с синдромом поликистозных яичников, Метформин может улучшить овуляторную функцию, но не рекомендуется в качестве средства первой линии при ановуляторном бесплодии [59, 128, 130]. Обнаружены положительные эффекты применения Метформина, такие как: снижение ТТГ при нелеченном гипотиреозе, снижение ЛГ при СПКЯ, а также Метформин снижал ПРЛ у пациентов с ГПРЛ, но этот эффект не наблюдался у субъектов с нормальным уровнем пролактина [122, 161].

А. Kostrzak с соавторами [121] в своем исследовании установили, что **гипогонадизм при ГПРЛ вызывает диспареунию и понижает либидо**. А также вследствие прямого негативного влияния ПРЛ на кости приводит к остеопорозу [2]. При ГПРЛ плотность костной ткани в позвоночнике снижается на 25% и не всегда восстанавливается после нормализации уровня ПРЛ.

Дефицит лютеиновой фазы и предменструальный синдром при ГПРЛ связан с гипопрогестеронемией, снижением овуляторных значений лютеотропного гормона, синтеза простагландинов, окситоцина и лизосомальных ферментов в фолликуле [11, 47]. Использование прогестерона сыворотки при низкой лютеиновой фазе в качестве диагностического инструмента для ДЛФ страдает от пульсирующего высвобождения прогестерона из желтого тела, в ответ на пульсирующее высвобождение лютеинизирующего гормона из гипофиза. Уровни прогестерона в сыворотке могут колебаться до 8 раз за 90 минут и

варьировать от 2,3 до 40,1 нг/мл в течение 24-часового периода. В связи с этим не может быть 100% стандарта для диагностики ДЛФ по уровню прогестерона [129]. По мнению комитета ASRM (Американского общества репродуктивной медицины) [162], не существует воспроизводимых, физиологически релевантных и клинически практических стандартов для диагностики ДЛФ [11]. Из-за отсутствия точного метода диагностики ДЛФ эмпирическое лечение не может быть полностью основано на доказательствах, однако патофизиологически оправданным может быть применение прогестерона, а также индукторов овуляции, включая кломифенцитрат, летрозол или инъекционные гонадотропины. Прогестерон может применяться в виде микронизированного прогестерона или синтетических прогестинов. Учитывая сообщения о тератогенности, связанные с синтетическими прогестинами, предпочтение отдают естественным микронизированным прогестеронам или растительным биологически активным веществам, восполняющим дефицит прогестерона [47].

По воздействию длительной ГПРЛ мнения противоречивы. Так, согласно научным данным ГПРЛ, приводит к гиперпластическим процессам (45-52%), по другим научным данным к инволютивным изменениям (60-87%) в молочных железах и матке. По одним данным длительно текущая ГПРЛ может провоцировать развитие рака молочных желез, по другим данным пациентки с ГПРЛ менее подвержены развитию рака молочных желез и пролактин является фактором защиты от рака молочной железы [28, 52].

При недостаточности лютеиновой фазы и избытке простагландинов появляются условия для формирования отеков, так как процессы пролиферации органов репродуктивной системы продолжают во вторую фазу, могут появляться кисты, нагрубание молочных желез [36, 52]. По данным других авторов в зависимости от этиологии заболевания в молочных железах могут преобладать процессы атрофии [5, 28, 83].

Установлена сочетанная патология молочных желез и ЩЖ у 13,3% женщин [12]. У 69 % женщин, имеющих диффузную мастопатию, и у 54,8% женщин с

узловой мастопатией [37]. У 52,4% женщин с йоддефицитными заболеваниями выявлена ГПРЛ и доброкачественная дисплазия молочной железы [14, 22, 37].

Избыток пролактина позитивно коррелирует с развитием **гирсутизма** у женщин за счет увеличения синтеза андрогенов, увеличения в крови концентрации кортикостероидов, повышения дегидроэпиандростерона сульфата. Стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию "мягкой" гиперандрогении [3].

Согласно клиническим рекомендациям Американского общества эндокринологов (2011г.) по диагностике и лечению ГПРЛ, для установления диагноза гиперпролактинемия, достаточно однократно определить уровень пролактина в сыворотке крови [31, 93].

1.2 Влияние щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин.

Взаимосвязь гиперпролактинемии и гипотиреоза

Клиническая симптоматика гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин имеет некоторое сходство с проявлениями гипотиреоза. По данным научных исследований при манифестном гипотиреозе частота ГПРЛ составила 35% случаев, а при СКГ — 22%. При сочетании манифестного гипотиреоза с ГПРЛ на этом фоне терапии препаратами тиреоидных гормонов отмечалось достижение эутиреоза и нормопролактинемии [94]. Таким образом, при выявлении ГПРЛ рекомендуют определить уровень ТТГ и Т₄, при подтверждении гипотиреоза дальнейшую тактику лечения ГПРЛ определить после нормализации уровня ТТГ [29, 51, 58, 184]. Однако не всегда достижение эутиреоидного состояния - решение проблемы ГПРЛ, и этим больным необходимы препараты, дополнительно подавляющие секрецию ПРЛ [33, 165].

По данным научных исследований, при беременности тиреоидные гормоны имеют большое значение при закладывании и развитии головного мозга плода, при этом их дефицит может привести к отставанию в умственном развитии. После рождения они влияют также на умственное развитие ребенка, рост и развитие опорно-двигательного аппарата, половой системы [40]. В пубертатном периоде

вливают на менструальную функцию и фертильность. Гормонально активными являются свободные тироксин и трийодтиронин (св.Т₄и св.Т₃) [44, 55, 112].

Производство гормонов ЩЖ в основном регулируется осью гипоталамус - гипофиз - щитовидная железа, посредством секреции ТТГ и ТРГ, которые в свою очередь имеют отрицательную обратную связь с Т₃ и Т₄ [30, 181]. Кроме того, уровень гормонов ЩЖ находится под влиянием других гормонов, таких как глюкокортикоиды, гормоны роста, соматостатин, дофамин, пролактин и эстрогены. Рецепторы к ТТГ также обнаружены в яичниках, жировой ткани, головном мозге, эндометрии, молочных железах [33, 50, 67]. Гормоны щитовидной железы через тиреотропин-релизинг гормон, который имеет специфические рецепторы на лактотрофах и влияет на секрецию ПРЛ [114, 156, 179].

Гипотиреоз — клинический синдром, характеризуется стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз [15, 107]: - Первичный гипотиреоз – тогда, когда процесс локализован в ЩЖ

Вторичный и третичный гипотиреоз - снижение функции ЩЖ происходит при нехватке или отсутствии стимулирующего влияния ТТГ или ТРГ гипофизарного или гипоталамического генеза [7]. Прием некоторых лекарственных препаратов также может влиять на уровень ТТГ в сыворотке крови, в том числе прием Метформина, глюкокортикоидов, Дофамина и агонистов дофамина, а также аналогов соматостатина. Но, при этом снижение ТТГ умеренное и не приводит к развитию клинически значимого манифестного гипотиреоза, требующего лечения [7].

Манифестный гипотиреоз – повышение уровня ТТГ и снижение – свТ₄. Различают также субклинический гипотиреоз (СКГ), повышение концентрации ТТГ при нормальном уровне свТ₄. Данные только клинической картины для постановки диагноза «гипотиреоз» не достаточны [98, 175].

Установленно, у АТ-ТПО позитивных женщин ИМТ был сравнительно выше [26, 50, 166]. При гипотиреозе могут формироваться мастопатии, вследствие гормональных нарушений, которые приводят к нарастанию массы тела, развитию

инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Как известно инсулин имеет рецепторы на эпителиях долек молочных желез и стимулирует их пролиферацию [13, 183]. По другим данным не обнаружена взаимосвязь между резистентностью к инсулину и СКГ у пациентов с СПКЯ [114, 158].

Распространенность гипотиреоза у женщин, с бесплодием достигает 78,4% случаев, частота НМЦ при гипотиреозе составляет 44% - 80% [4, 60, 178]. При сохраненном менструальном цикле у женщин с гипотиреозом по тестам функциональной диагностики выявляются НЛФ и ановуляция [38,100].

По данным J. Nikolai и соавт., частота тиреоидной патологии после родов доходит до 11,3%, что также свидетельствует о наличии корреляционной зависимости между гормонами щитовидной железы и репродуктивной системы [110].

Согласно научным исследованиям при патологии щитовидной железы в препубертатном периоде нарушается половое развитие девочек в виде преждевременного или позднего полового созревания, менструальная функция в виде аменореи, ановуляторных менструальных циклов. При дисфункции щитовидной железы страдает также репродуктивная функция: могут наблюдаться бесплодие, галакторея вследствие гиперпролактинемии, невынашивание беременности [60, 72, 87, 140].

Деятельность щитовидной железы и половой системы находятся под регулирующим действием тропных гормонов передней доли гипофиза: ФСГ, ЛГ, ПРЛ и ТТГ [108]. Структурно эти гормоны являются гликопротеидами, альфа-субъединицы, которых одинакова у всех, но бета-субъединица специфична и соединена с альфа-субъединицей. Для ТТГ характерен циркадный ритм секреции, при этом более низкий его уровень отмечается во второй половине дня и более высокий в течение ночи в промежутке с 12 часов ночи до 4 часов утра[7].

А также, на ЦЖ стимулирующе воздействуют эстрогены путем повышения чувствительности тиреотрофов гипофиза к тиролиберину. Следовательно, при гипоэстрогении возникает вторичный гипотиреоз путем снижения чувствительности тиреотрофов к тиролиберину, это можно наблюдать при

естественной или хирургической менопаузе, синдроме истощенных или резистентных яичников [10].

Согласно современным исследованиям, публикациям ВОЗ и данным доказательной медицины беременные и кормящие женщины наиболее восприимчивы к дефициту йода в питании, так как, потребности плода в тиреоидных гормонах восполняются за счет гормонов матери проходящих трансплацентарно [8, 25, 137]. Свои гормоны щитовидная железа плода начинает вырабатывать только с 12-й недели беременности, но и в этом случае йод для синтеза тиреоидных гормонов поступает из организма матери [113]. Таким образом, в организме беременной женщины возникает относительный дефицит йода [13, 38, 117, 146].

У АТ-ТПО положительных женщин частота неблагоприятных исходов (таких как гибель плода, преждевременные роды, отслойка плаценты) была в два раза выше, чем у АТ-ТПО-отрицательных [13, 70, 79, 141, 157]. При этом снижается секреция прогестерона вследствие блокады рецепторов ЛГ в желтом теле [96, 127, 166., 169, 170, 171]. Согласно научным исследованиям у женщин — носительниц АТ-ТПО при уровне ТТГ > 2,5 мМЕ/л на ранних сроках беременности повышен риск развития гипотироксинемии [137, 181]. Уровень АМГ ниже у женщин с СКГ [69, 99, 167].

По данным других авторов среди женщин с 1–2 предшествующими потерями беременности, СКГ и АИТ не повышался риск преждевременных родов, гестационного сахарного диабета или преэклампсии [153]. У группы других ученых также не обнаружено значительных различий в частоте преждевременных родов между группами леченых и не леченых женщин с аутоиммунным тиреоидитом [95, 115, 171].

Гиперпролактинемия у больных с первичным гипотиреозом обусловлена стимулирующим воздействием тиролиберина не только на тиреотрофы, но и на лактотрофы гипофиза, при котором может развиваться гиперплазия лактотрофов гипофиза. В то же время, при дефиците T_3 нарушено образование дофамина, необходимого для нормального пульсового выделения ПРЛ. [42, 89]. При

увеличении пролактотрофов, возникают условия для формирования вторичной аденомы гипофиза, обратного развития которого можно добиться при компенсации гипотиреоза [68, 110, 111, 120, 143]. Исследованиями последних лет была выявлена положительная корреляция между ПРЛ, ИМТ и ТТГ [73, 90, 95, 102, 173].

Субклинический гипотиреоз - распространенное состояние и к настоящему времени проведено мало исследований о целесообразности его лечения, и их результаты часто противоречат друг другу. Тем не менее беременность и ее планирование являются абсолютным показанием для заместительной терапии при СКГ на сегодняшний день [81, 110].

Интересны клинические случаи с улучшением симптомов и нормализацией уровня гормонов, а также восстановлением размеров гипофиза достигнутые после заместительной гормональной терапией гормонами ЩЖ, где удалось избежать хирургической резекции гипофиза [151]. В том числе клинический случай, 18-летней женщины с нарушением менструального цикла, значительным увеличением гипофиза и кистой яичника. По лабораторным данным выявлены тяжелый гипотиреоз, легкая анемия, гиперлипидемия, ГПРЛ и повышенный уровень онкомаркера антигена-125. Регресс кисты яичника и уменьшение гипофиза наблюдалось после 5-месячной заместительной терапии левотироксином [163]. А также клинический случай 43-летней пациентки с спонтанной двусторонней галактореей в течение 1 года. Были диагностированы микроаденома гипофиза, ГПРЛ, аутоиммунный гипотиреоз. Достигнута клиническая и гормональная нормализация через 3 месяца терапии препаратами гормонов ЩЖ. Последующая персистирующая, галакторея с ГПРЛ была пролечена агонистами дофамина в течении шести месяцев [80, 185].

Патология ЩЖ — самое распространенное эндокринное заболевание, которое у женщин манифестирует в репродуктивном возрасте. При йоддефицитных заболеваниях у женщин возникают вторичная гиперпролактинемия, различные нарушения репродуктивной функции, гипотиреоз и развитие неонатального зоба и кретинизма у ребенка [179, 182].

1.3 Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение ГПРЛ в регионе йоддефицита.

Диагностику бесплодия необходимо начинать с 3-х основных вопросов: фертильность спермы, проходимость маточных труб и наличие овуляции. Пациентам с ГПРЛ необходимо исключить нарушения функции щитовидной железы, почек, печени, исключить беременность, объемное образование гипоталамо-гипофизарной области, прием лекарственных средств вызывающих ГПРЛ, исключить другие формы бесплодия [37, 97].

При гормональном скрининге в сыворотке крови определяют уровень ПРЛ, ТТГ, Т₄(своб), антител к тиреоглобулину и пероксидазе, ФСГ и ЛГ, Е₂, тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона и 17-оксипрогестерона.

Установление и коррекция причин бесплодия занимает 3-6 месяцев, в том числе лапароскопическая и гистероскопическая коррекция, стимуляция овуляции и коррекция мужского фактора бесплодия. После установления причины бесплодия рекомендовано проведенное лечение в течение 9-12 месяцев, при неэффективности терапии за этот срок пациентам рекомендуют использовать ВРТ. Женщинам старше 35 лет данная вспомогательная технология оказывается до истечения указанного срока.

Диагноз гиперпролактинемия ставится при определении в сыворотке крови уровня пролактина, превышающего нормальные значения. Кровь на гормональный скрининг забирают утром, натощак с 8:00. до 11:00 часов. Но, для получения достоверных данных, до взятия крови необходимо исключить другие виды исследований (гинекологическое или ультразвуковое). При регулярных менструациях гормональное обследование проводят на 2-3-й день цикла, а при аменорее и олигоменорее - на любой день. При ановуляции через 10-14 дней проводят повторное исследование [93].

При подозрении на фармакологическую ГПРЛ, уровень пролактина определяют через 72 часа после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента. Для нормализации уровня ПРЛ достаточно 3-х дневного перерыва терапии [93].

Исследование ЩЖ производят пальпаторно, в этом случае можно определить наличие гиперплазии, оценить его выраженность и определить размер узловых образований при их наличии. Согласно классификации предложенной ВОЗ (2001) различают зоб I и II степени. При ультразвуковом исследовании ЩЖ можно точно определить объем ЩЖ, отслеживать его динамику на фоне терапии. Для женщин репродуктивного возраста принято значение объема щитовидной железы не превышающее 18 см³(мл). Общий объем ЩЖ выводят суммируя объем его долей, которые подсчитывают умножая толщину (Т), ширину (Ш), длину (Д) и коэффициент коррекции (0,479) [48]:

$$V = T \times Ш \times Д \times 0,479$$

Наиболее информативно определение в сыворотке крови концентрации ТТГ и свободного Т₄ с целью диагностики СКГ. Согласно рекомендациям международного эндокринологического общества, нормальный диапазон ТТГ должен определяться локально для каждой популяции. В отсутствие местных нормативных данных, рекомендуемым верхним значением ТТГ для женщин планирующих беременность является 2,5 мМЕ / л, 0,1-2,5 мМЕ / л для 1-го триместра, 0,2-3,0 мМЕ / л для 2-го триместра, для 3-го триместра 0,3-3,0 мМЕ / л [1, 76, 105, 157].

Согласно опубликованным научным работам, определение уровня общего Т₄ и Т₃ малоинформативно, так как уровень общего Т₄ меняется при любых колебаниях уровня транспортных белков, а уровень Т₃ имеет прямую корреляцию с уровнем Т₄. [27, 152]. При гипотиреозе щитовидная железа сама продуцирует более активный Т₃ и усиливается периферическая конверсия Т₄ в Т₃ [1]. Проба с тиреотропин - релизинг гормоном потеряла свое клиническое значение так как появились более высокочувствительные методы определения ТТГ [9, 89, 134].

По данным клинического руководства АТА «Щитовидная железа и беременность» рекомендуется корректировать гипотиреоз у беременных с учетом уровня АТ-ТПО и проверять их уровень при ТТГ более 2,5 мМЕ/л. Применение левотироксина рекомендовано:

- при позитивных АТ-ТПО и уровне ТТГ выше триместрспецифического референса;
- при негативных титрах АТ-ТПО и уровне ТТГ выше 10,0 мМЕ/л. [4, 85, 88, 105, 177].

Согласно данным научного исследования María Castillo Lara et al., в популяции Испании пороговое значение ТТГ для скрининга гестационного СКГ составляет 4,7 мМЕ/л [111]. При использовании рекомендованного SEGO (испанское общество акушеров гинекологов) порогового значения 2,5 мМЕ/л распространенность СКГ составит 37%. При применении рекомендованной АТА [105] в 2017г. точки отсчета 4 мМЕ/л, распространенность СКГ составит 9,6%. Наконец, когда использовался регионспецифичный порог 4,7 мМЕ/л (97,5-й сантиль), распространенность СКГ составило 5%. Таким образом продолжается полемика вокруг верхней границы нормы ТТГ, каждый клинический случай требует индивидуального подхода, должны быть разработаны регионспецифичные (триместрспецифичные) диапазоны ТТГ [85, 111, 118, 172, 177].

МРТ (КТ) черепа и "турецкого седла" проводят с целью подтверждения или исключения **органической ГПРЛ**. При этом оцениваются размеры, конфигурация и структура стенок "турецкого седла. При макроаденоме гипофиза определяют: увеличение размеров, расширение входа в "турецкое седло", истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла. Гиперпролактинемия может возникать при любых органических изменениях гипофиза [45, 86].

У пациенток с гиперпролактинемией по показаниям проводят исследование глазного дна для исключения опухолей головного мозга, исследуют состояние оптико-хиазмальной области и цветных полей зрения.

При уровне пролактина менее 1000 мМЕ/л чаще всего у больных наблюдаются регулярные менструальные циклы, в анамнезе отмечаются стрессовые ситуации, прием лекарственных средств, гинекологические заболевания, такие как эндометриоз или хронические воспалительные

заболевания органов малого таза, опухолевидные образования матки и придатков [20].

При чрезмерно высоких концентрациях ПРЛ может определяться ложное занижение его значений, **Hook-эффект**. Рекомендуется, повторить измерение после разведения 1:100. Этот недостаток можно избежать также с использованием новых анализов имеющих широкий диапазон измерений концентраций пролактина [43].

С развитием технологий диагностики гиперпролактинемии появилось понятие макропролактинемии [93].

Макропролактинемия – наличие пролактина с высоким молекулярным весом в крови. Раньше ввиду большой молекулярной массы макропролактин считался биологически неактивным и не вызывающим эндокринные нарушения, так как ограничен пределами кровеносного русла, где не имеет точки воздействия. Считалось что, такие пациентки не нуждаются в специфическом лечении агонистами дофамина. Однако, по данным научных исследований до 40% пациентов с макропролактинемией имели симптомы гипогонадизма, бесплодия и / или галактореи [142]. По другим данным галакторея наблюдается в 20 % случаев, олигоменорея в 48% случаев, в результате инструментальных методов диагностики аденомы гипофиза выявлены в 20 % случаев [37, 63, 123, 125]. А также опубликованы научные статьи, согласно которым распространенность макропролактинемии составляет 21,5%, из которых у 72,73% женщин имеются сопутствующие нарушения репродуктивной функции [148]. При сочетании макропролактинемии с истинной гиперпролактинемией частота обнаружения аденом гипофиза повышается [86].

В настоящее время доступно по меньшей мере четыре различных метода для обнаружения макропролактина, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [37, 106]:

- Гель-фильтрационная хроматография (GFC) в настоящее время считается золотым стандартом и эталонным анализом, но в основном это трудоемкий, длительный и дорогой метод.

- Метод осаждения из полиэтиленгликоля (PEG) является простым, быстрым и недорогим методом. Но, определенное количество мономерного пролактина может совместно осаждаться с иммуноглобулинами, что приводит к ложному диагнозу макропролактина, особенно у пациентов с состояниями, характеризующимися повышением концентрации глобулина в сыворотке (то есть моноклональной гаммопатией или поликлональной гипергаммаглобулинемией) [57, 139].
- Альтернативные, но менее широко используемые методы включают использование колонок с белком А / G или ^{125}I -пролактирующее связывание, которые являются более трудоемкими, дорогими по сравнению с осаждением PEG.

Согласно данным научных работ уровень ПРЛ может меняться со временем, так ранее исключенная гиперпролактинемия в следующем тесте может оказаться положительной [133, 138].

После исключения органических изменений гипофиза, при высоких показателях ПРЛ ставится диагноз **функциональной гиперпролактинемии**. В то же время у этих больных 68% диагностируются гинекологические заболевания, у 46% патология эндометрия и генитальный эндометриоз. А также сопутствующая патология в виде кист яичников, спаечного процесса в органах малого таза, опухолей матки и яичников, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, гиперпластических процессов эндометрия и другие. Терапию гиперпролактинемии у пациенток с бесплодием начинают после завершения лечения или исключения органической патологии [9].

Терапия ГПРЛ подбирается индивидуально для каждой пациентки. Препараты, схемы и длительность лечения гиперпролактинемии зависит от вызвавшей причины и характера возникших последствий.

Прием L-тироксина приводит к нормализации уровня ПРЛ и ТТГ, а также к уменьшению размеров гипофиза [176]. Согласно научным данным, он также эффективен при сочетании гиперпролактинемии с эутиреозом у женщин с ановуляторными менструальными циклами [35, 119]. По данным опубликованных

научных статей выявлен положительный эффект лечения СКГ у женщин, планирующих беременность, у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности особенно при увеличении объема ЩЖ [104, 162]. Заместительная терапия ориентирована на уровень ТТГ менее 2,5 мМЕ/л [24, 160]. Однако в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, и недостаточно доказательств эффективности данного препарата чтобы назначать всем пациенткам при субклиническом гипотиреозе и при отсутствии циркулирующих антител к щитовидной железе [127].

В регионе йодного дефицита терапию диффузного эутиреоидного зоба рекомендуют на этапе предгравидарной подготовки, в течение всей беременности и в периоде грудного вскармливания. Применяют лекарственные средства, содержащие йод из расчета 200 мкг/сут [104, 117] или витаминно-минеральные комплексы [1, 13, 182]. При зобе больших размеров применяют препараты йода в комплексе с тиреоидными гормонами: 100 мкг левотироксина +100 мкг калия йодида, но при этом избегают регулярного поступления йода в количестве, превышающем 500–1100 мкг в день, так как высок риск развития гипертиреоза у плода. [35].

Контроль эффективности терапии осуществляют через 1 месяц, затем 1 раз в 1—1,5 мес. [93]. Об эффективности терапии у больных с гипотиреозом можно судить по регрессу гиперпролактинемии, прекращению лакторей, нормализации менструального цикла и восстановлению репродуктивной функции [14], но в большинстве случаев стойкое сохранение ГПРЛ и лакторей на фоне компенсированного гипотиреоза требует самостоятельного лечения [75, 108, 135, 176].

Бромкриптин наиболее часто используемый неселективный агонист дофаминовых рецепторов, однако имеет большое количество побочных эффектов. По сравнению с пероральным приемом, при введении вагинально, бромкриптин достигает пиковых уровней в сыворотке и подавляет ПРЛ больше. Таким образом, бромкриптин следует вводить дважды в день перорально или один раз в день вагинально. Начальная доза должна быть введена перед сном, чтобы лучше

подавить ночную секрецию ПРЛ и уменьшить тошноту, головокружение и ортостатическую гипотензию, которые обычно связаны с приемом бромокриптина (эти эффекты становятся более терпимыми с течением времени). Терапия должна начинаться с 1,25 мг на ужин, и постепенно увеличивается до 2,5 мг два раза в день с едой в течение одной-двух недель, чтобы минимизировать побочные эффекты; дозу препарата следует увеличить, если значения ПРЛ не стали нормальными или почти нормальными и функция яичников не восстановлена. Клинически возникновение овуляции у женщин, получающих Бромокриптин можно контролировать с помощью измерений прогестерона в крови. Если овуляция не происходит, несмотря на нормированный ПРЛ, чтобы увеличить вероятность успеха циклического лечения может быть добавлен кломифен цитрат.

Каберголин наиболее эффективный селективный агонист допамина и из-за его длительной активности может быть использован еженедельно или два раза в неделю. Одна доза подавляет секрецию ПРЛ на срок до 7 дней. Каберголин эффективно лечит ГПРЛ, микро-и макроаденомы с низкой частотой побочных эффектов и эффективен для пациентов, которые устойчивы или чувствительны и не переносят бромокриптин [16].

По данным научных статей свидетельствующих о безопасности применения каберголина (Достинекса) на ранних сроках беременности, не наблюдается увеличения риска выкидышей, аномалий развития плода и негативного влияния этого препарата на развитие плода и детей от матерей, принимавших его при терапии гиперпролактинемии и бесплодии[82].

У женщин с синдромом поликистозных яичников гиперпролактинемия диагностируется в 10–25% случаев, так как лактотрофы гипофиза находятся под постоянным стимулирующим влиянием повышенного уровня эстрогенов. У данной группы пациенток при терапии агонистами дофамина установлено восстановление менструальной и репродуктивной функций [31, 124].

У пациенток с опухольями турецкого седла и гипофиза, почечной недостаточностью, гипотиреозом, агонисты дофамина в качестве основного лечения не назначаются.

Группой ученых была выдвинута гипотеза, что ановуляция при ГПРЛ опосредована через ингибирование Kiss-пептина, который был определен в качестве основного регулятора ГНРГ. Поэтому у женщин устойчивых к терапии агонистами дофамина предложено возможное терапевтическое введение Kiss-пептина для лечения бесплодия, при гиперпролактинемии [144, 168].

Хинаголид не является производным спорыньи, имеет химическую структуру подобную апоморфину, является специфическим агонистом рецептора D₂-типа, очень активен, с меньшим количеством побочных эффектов, чем производные спорыньи. Хинаголид имеет продолжительность действия 24ч., и это позволяет принимать его раз в сутки, что является важным преимуществом перед многократным ежедневным в одно и то же время приемом Бромокриптина. Однако, прием Хинаголида связан с повышенной частотой врожденных пороков развития и не должен быть использован во время беременности. Витамины А, С и Е назначаются в циклическом режиме.

Наступление беременности является строгим и срочным показанием к отмене терапии агонистами дофамина. Беременность положительно влияет на женщин с ГПРЛ, так как послеродовые уровни ПРЛ в целом ниже, чем до беременности. Беременность связана с нормализацией уровня ПРЛ у 68% пациентов. Грудное вскармливание не увеличивает частоту рецидивов ГПРЛ. Кроме того, наблюдается спонтанное восстановление циклических менструаций у пациентов с аменореей.

Если менструальные циклы продолжают оставаться ановуляторными на фоне адекватной терапии и нормального уровня ПРЛ рекомендуют проводить лечение, направленное на стимуляцию овуляции при ановуляции и регуляцию цикла с использованием прогестагенов [132].

Некоторые исследователи считают, что бесплодные женщины с галактореей и нормальным уровнем ПРЛ нуждаются в лечении если имеются признаки

нарушения менструального цикла, гипогонадизма и снижения плотности костной ткани [34]. В то же время проф. Т.В. Овсянникова отмечает, что агонисты допамина, в том числе каберголин, показаны только при однозначно доказанной ГПРЛ (функциональной либо обусловленной наличием аденомы) [31].

Метформин эффективен при гирсутизме, акне и инсулинорезистентности, хотя доказательства антиандрогенных эффектов противоречивы. Метформин также эффективен для улучшения овуляции как в монотерапии, так и в сочетании с кломифен цитратом [128]. Необходимо помнить, что он, как и Метотрексат снижает активность фолиевой кислоты, что требует дополнительного назначения фолиевой кислоты на этапе предгравидарной подготовки для профилактики пороков развития плода.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал и дизайн исследования

Исследование проведено в отделении гинекологической эндокринологии НИИ АГ и П в период с 2014г. по 2018г. Было исследовано 150 бесплодных женщин с ГПРЛ в возрасте от 18–43 лет. Исследуемая группа бесплодных женщин с ГПРЛ и галактореей была разделена на следующие две группы с учетом уровня ТТГ более 2,5 мМЕ/л и менее 2,5 мМЕ/л.

1 группа – бесплодные женщины с ГПРЛ и галактореей при субклиническом гипотиреозе (СКГ).

2 группа – бесплодные женщины с ГПРЛ и галактореей при эутиреозе.

Для сравнения была сформирована контрольная группа из 20 фертильных здоровых женщин. Критериями включения послужили: наличие двухфазного менструального цикла, спонтанное наступление беременности в анамнезе. В ходе обследования у них исключена патология репродуктивной системы и щитовидной железы (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1. Распределение обследованных больных на клинические группы.

Клинические группы	Количество больных (n-150)	Процентное Соотношение (%)
I группа Гиперпролактинемия в сочетании с субклиническим гипотиреозом	31	20,7%
II группа Гиперпролактинемия при эутиреозе	119	79,3%
P	$=0,0000 (\chi^2 = 103,2)$	
Контрольная группа	20	100%

Примечание: р-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2).

Для исследования отбирались женщины с патологией репродуктивной системы по следующим критериям: длительность бесплодия свыше одного года, репродуктивный возраст супругов, наличие гиперпролактинемии (уровень пролактина 600 мМЕ/л и более), галактореи и дисфункции щитовидной железы, аменорея и галакторея при нормопролактинемии.

Критериями исключения в данном исследовании явились наличие макроаденомы и неврологической симптоматики, острые соматические заболевания, трубно-перитонеальный фактор бесплодия у женщин и мужской факторы бесплодия.

В зависимости от проводимой терапии бесплодные женщины были подразделены на следующие 2 группы:

1 группа - бесплодные женщины с сочетанной эндокринопатией (ГПРЛ и субклинический гипотиреоз), при лечении которых использовались заместительная терапия L-тироксином, препараты йода;

2 группа - бесплодные женщины с ГПРЛ при эутиреозе, которым применяли агонисты дофамина, препараты йода.

Контрольное обследование проводилось в сроки 3; 6; 12; месяцев от начала лечения.

Лечение считалось эффективным при снижении уровня пролактина и ТТГ в сыворотке крови у женщин с бесплодием, восстановлении уровней ФСГ и ЛГ. А также при: уменьшении объема щитовидной железы (до ≤ 18 мл), снижении ИМТ, восстановлении овуляторной менструальной функции, прекращении галактореи, восстановлении фертильности.

Оптимизирован алгоритм диагностики, терапии и профилактики возможных осложнений гиперпролактинемического синдрома у больных репродуктивного возраста в йоддефицитном регионе, выявлена распространенность нарушений щитовидной железы среди бесплодных женщин с гиперпролактинемией.

2.2 Методы исследования

Были проведены следующие мероприятия:

1. Собран подробный **анамнез заболевания и жизни**, в том числе: жалобы больной, возраст; возраст наступления менархе, характер менструальных циклов; семейный анамнез; прием лекарственных препаратов; возраст начала половой жизни, форма и длительность бесплодия; паритет брака, исход предыдущих беременностей (репродуктивный анамнез); наличие сопутствующей соматической патологии; проведенное ранее обследование и лечение, ее эффективность;

2. **Клинический осмотр** включал:

- антропометрические измерения (вес, рост, ИМТ). По формуле G.Breyt высчитывали индекс массы тела [32, 61].

$$\text{Индекс массы тела} = \text{масса тела в кг} / \text{рост в м}^2$$

ИМТ оценивался как норма при 18,5-24,9, избыточный вес - 25-29,9; ИМТ от 30 и выше морбидное ожирение.

- Проводили **осмотр молочных желез**, пальпацию в ходе которой определяли наличие выделений из молочных желез, структуру молочных желез, наличие или отсутствие уплотнений.

Галакторею оценивали следующим образом:

I степени – при сдавлении ореолы молочных желез определялось капельное отделяемое;

II степени - при сдавлении ореолы молочных желез определялось струйное отделяемое;

III степени - спонтанное отделяемое молозива из молочных желез.

- **Гирсутное число** оценивали по шкале Ferriman–Gallwey и интерпретировали следующим образом: гирсутное число менее 8 баллов определяли как нормальное оволосение; от 8 – 15 баллов — лёгкий гирсутизм; 15–20 баллов — гирсутизм средней тяжести; более 20 баллов — тяжёлый гирсутизм.

3. **Ультразвуковое исследование** брюшной полости и малого таза, мониторинг яичников, проводились трансабдоминальным методом при помощи трансдьюсера в 3,5 МГц и трансвагинально трансдьюсером в 7 МГц. При УЗИ

матки и яичников измеряли размеры матки, толщину эндометрия, объем яичников (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 Ультразвуковые показатели матки и яичников женщин контрольной группы.

Показатели	Размеры (контрольная группа), мм. (M±m)
Длина матки	50,4±2,0
Переднезадний размер матки	43,8±2,0
Поперечный размер матки	48,2±4,6
Длина правого яичника	21,9±6,6
Поперечный размер яичника	21,0±3,3
Длина левого яичника	20,1±2,6
Поперечный размер левого яичника	21,0±3,0

Оценивали выраженность фолликулярного аппарата, наличие, тип расположения, количество и величину фолликулов, наличие и функцию желтого тела. Эхография проводилась в раннюю фолликулярную фазу цикла. При мониторинге яичников определяли созревание фолликулов, наличие овуляции, развитие желтого тела. Полученные результаты сравнивали с данными здоровых женщин контрольной группы.

Проведен **гормональный скрининг** с целью оценить состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систем и щитовидной железы: Исследования выполнены в лаборатории ТНИИ АГиП РТ радиоиммунологическими методами или с помощью тест-систем. Определяли уровень следующих гормонов в сыворотке крови: ПРЛ, ТТГ, Т₄, антитела к тиреоглобулину и пероксидазе, ФСГ и ЛГ, Е₂, тестостерон, 17-оксипрогестерон. Овуляцию подтверждали при мониторинге яичников и по уровню прогестерона в сыворотке крови.

Гормональное обследование проводили при регулярных менструациях на 2-3-й день цикла, а при аменорее и олигоменорее - в любой день. Забор крови на гормоны проводили утром натощак с 8:00 до 11:00. часов. До взятия крови были исключены физические и эмоциональные нагрузки, гинекологические или ультразвуковые исследования (таблица 2.2.2).

Таблица 2.2.2 Гормональный статус у женщин контрольной группы

Гормоны	Показатели (M±m)
ФСГ	5,2±2,1 МЕ/л
ЛГ	4,8±2,4 МЕ/л
ПРЛ	378,5±141,2 мМЕ/л
E2	68,1±87,7 нмоль/л
ТЕСТОСТЕРОН	3,5±0,9 нмоль/л
ПРОГЕСТЕРОН	22,5±7,9 нмоль/л
ТТГ	2,5±1,5 мМЕ/л
Т3	2,4±1,0 нмоль/л
Т4	14,2±4,2 нмоль/л

Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень пролактина более 600,00мМЕ/л считается гиперпролактинемией. Уровень прогестерона определялся на 21-22 день менструального цикла. Результаты исследования сравнивались с показателями контрольной группы

4. **Функциональное состояние ЩЖ** оценивалось по данным объективного обследования, определения уровня ТТГ и Т₄ тироксина в сыворотке крови. Для уточнения нозологии тиреопатий исследовался уровень АТ-ТПО. Патологическим считалось превышение АТ-ТПО свыше 30 МЕ. Структура и объем ЩЖ изучались при помощи УЗИ.

Для оценки размеров ЩЖ применялся метод пальпации, предложенный ВОЗ (2001) при эпидемиологических исследованиях. Пальпаторно оценивали

степень и выраженность изменений в щитовидной железе и определяли наличие узловых образований, их размер.

При УЗИ щитовидной железы использован линейный датчик в 7МГц. При УЗИ щитовидной железы определяли положение, форму, размеры, контур, структуру железы и сопоставлялось с нормативами. Для женщин старше 18 лет верхней границей нормальных значений принят объем, не превышающий 18 см³(мл). Объем каждой доли подсчитывался по формуле Brunn:

$$V_{\text{(правой / левой доли)}} = T \cdot Ш \cdot Д \cdot 0,479$$

$$V_{\text{общ}} = V_{\text{пр. доли}} + V_{\text{лев. доли}}$$

Где, (Т) толщина, (Ш) ширина, (Д) длина, (0,479) коэффициент коррекции.

Кроме того, при наличие узловых образований определяли их размер. Так же оценивали наличие или отсутствие дополнительных образований в ткани железы. Однородность характеризовала ткань здоровой щитовидной железы.

Контрольные значения для состояния щитовидной железы были взяты в виде ТТГ (до 2,5мМЕ/л), Т4 свободный (9,00-22,00 нмоль/л), Т4 связанный (59,00-135,00 нмоль/л). Результаты исследования АТ-ТПО считались положительными, если составляли > 30 МЕ/мл. Субклинический гипотиреоз был определен как уровень ТТГ, превышающий верхний предел нормального значения для женщин планирующих беременность (2,5мМЕ/л). Ни одна из исследуемых женщин на момент исследования не получала препараты тиреоидных гормонов по поводу гипотиреоза. Мужской фактор бесплодия исключали по данным спермограммы, и по заключению врача андролога.

5. Гинекологический статус. Определяли состояние и развитие наружных и внутренних (бимануально) половых органов (состояние шейки матки, цервикального канала, размеры, положение, подвижность матки, состояние яичников и маточных труб). Состояние молочной железы оценивалось по результатам клинического осмотра и УЗИ.

6. Гистеросальпинография проводилась по показаниям на 9-11 день менструального цикла, по стандартной методике.

7. МРТ области турецкого седла проводилась пациенткам с уровнем пролактина более 1500 мМЕ\л.

8. По показаниям проводили исследование глазного дна и полей зрения.

9. Консультация специалистов: эндокринолога, офтальмолога, маммолога, невропатолога.

Статистический анализ материала проводился с помощью пакета прикладной статистики «Statistica 6.0» (StatSoft Inc., USA). Для качественных величин определяли их абсолютное значение с вычислением процентов (%). Для представления данных, распределенных по нормальному закону, количественных показателей определяли их среднее значение (M) и стандартную ошибку (m). Уровень статистической значимости полученных различий принимался при $p < 0,05$. Рассчитывались 95% доверительные интервалы анализируемых показателей ($M \pm m$).

При парном сравнении количественных независимых групп, в случае когда распределение признака не соответствовало закону нормального распределения, по средним показателям использовался U-критерий Манна-Уитни, а при парном сравнении количественных зависимых групп - T-критерий Вилкоксона. Категориальные переменные были представлены в виде относительных частот или четырехпольных таблиц. При сравнении частотных показателей по качественным показателям использовали непараметрические методики χ^2 либо χ^2 с поправкой Йетса. В случае если ожидаемые частоты в четырехпольных таблицах оказывались менее 5, то для оценки достоверности различия использовался точный критерий Фишера, Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ двух порядковых признаков для выявления связи между переменными, выраженными в интервальной шкале или шкале отношений, проводился непараметрическим методом Спирмена, значение коэффициента корреляции по модулю менее 0,25 указывало на слабую корреляционную связь, от 0,25 до 0,75 – на умеренную, более 0,75 – на сильную.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО КЛИНИКО ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

3.1 Обращаемость больных по региону проживания.

Гиперпролактинемия в сочетании с субклиническим гипотиреозом составила 20,7% (1 группа, 31/150), ГПРЛ с эутиреозом составила 79,3% случаев (2 группа, 119/150).

Из числа 150 обследованных женщин обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии НИИ АГиП по поводу бесплодия с гиперпролактинемией и нарушением функции щитовидной железы, выявлена высокая обращаемость среди жительниц села (73,3%/150) по сравнению с городскими жительницами (26,7%/150), $p < 0,05$ (рисунок 3.1.1).

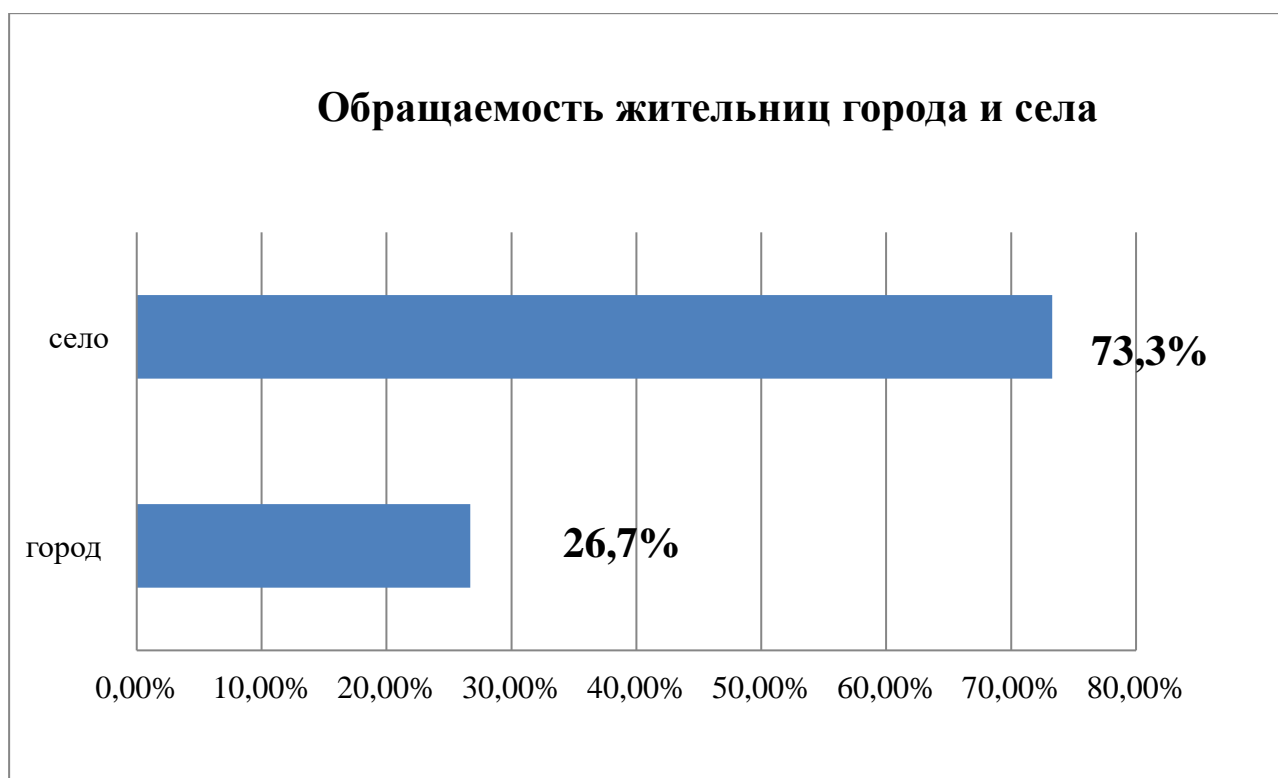


Рисунок 3.1.1. Обращаемость жительниц города и села

Обращаемость больных жительниц села по регионам представлена следующим образом: районы республиканского подчинения 56,4% (62/110), Хатлонская область 30% (33/110), Согдийская область 8,2% (9/110), ГБАО 5,5%

(6/110). Установлена большая распространенность СКГ у жительниц села (21,8% (24/110) случаев), по сравнению с жительницами города (17,5% (7/40) случаев).

По РРП чаще обращались жительницы Гиссарского района (30,6%/62), района Рудаки (17,7%/62) и Турсунзаде (16,1%/62). По Хатлонской области жительницы Кабодиенского (27,3%/33) и Фархарского районов (21,2%/33). По Согдийской области жительницы Айнинского района (44,4%/9), по ГБАО Ванчского района (66,7%/6) (рисунок 3.1.2).

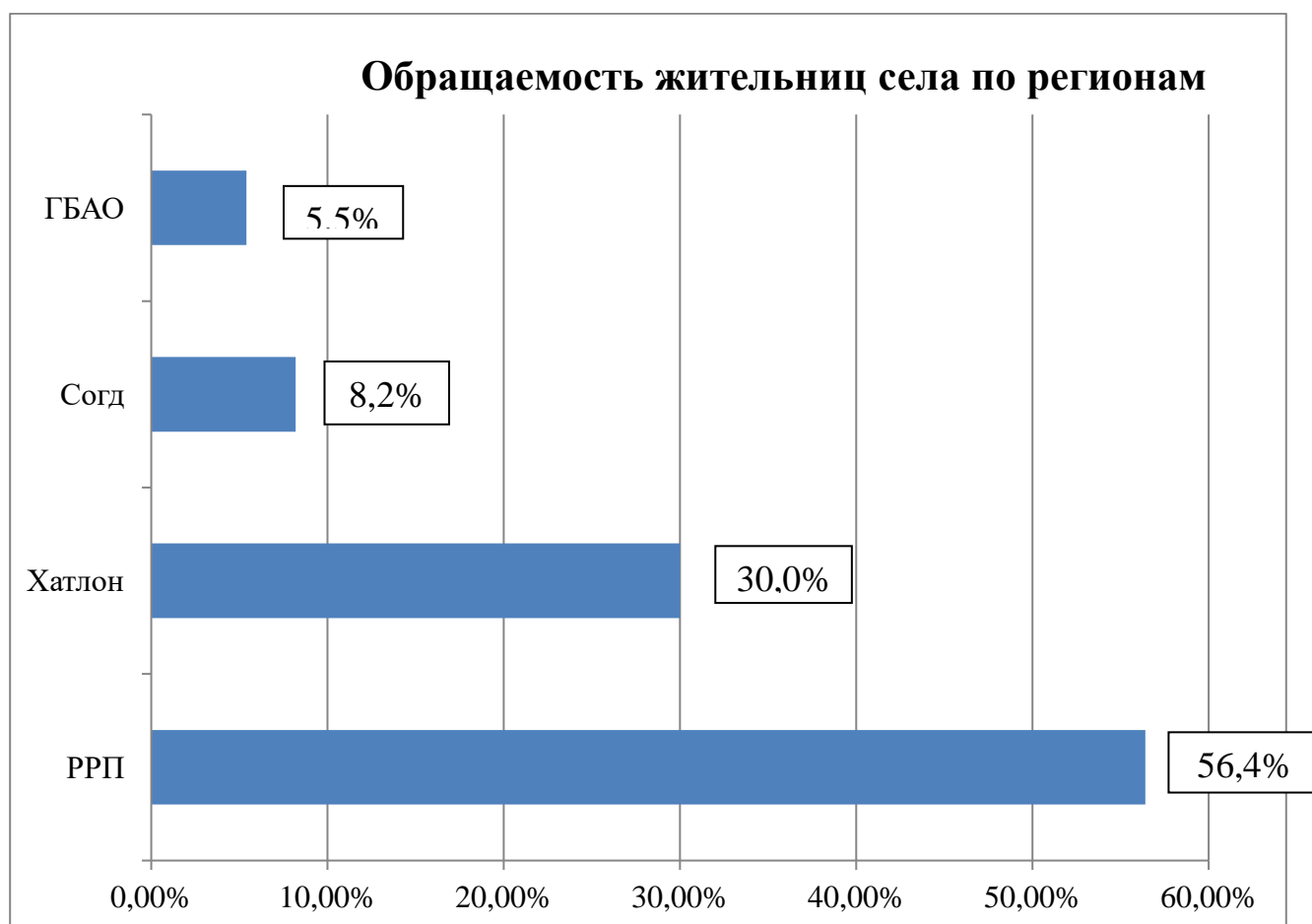


Рисунок 3.1.2. Обращаемость жительниц села по регионам

У жительниц села по регионам выявлены следующие показатели распространения СКГ, в порядке убывания: ГБАО — 33,3% (1/2), Хатлонская область — 30,3% (10/33), Согдийская область — 22,2% (2/9), РРП — 16,1% (10/62).

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика женщин с бесплодием

Основные жалобы были на бесплодие (первичное 54,7%/150, вторичное 45,3%/150), выделения из молочных желез (93,3%/150), нерегулярные менструации (42%/150), болезненные менструации (27,3%/150).

В первой группе обследованных нами женщин возраст составил в среднем $27,9 \pm 1,0$ лет и варьировал в пределах 18 до 38 лет, во второй группе женщин $28,8 \pm 0,5$ лет и 19 - 43 лет соответственно. В контрольной группе $25,2 \pm 0,9$ лет и 19-32 лет соответственно, $p > 0,05$ (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1. Возрастная характеристика бесплодных женщин с ГПРЛ при СКГ и эутиреозе

Возрастные подгруппы	1 группа (n= 31)		2 группа (n=119)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
до 24 лет	13	41,9	35	29,4	$>0,05$ ($\chi^2 = 1,77$)
25-29 лет*	6	19,4	30	25,2	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,46$)
30-34 лет*	8	25,8	35	29,4	$>0,05$ ($\chi^2 = 0,16$)
35-39 лет**	4	12,9	14	11,8	$>0,05$
40 и выше			5	4,2	
всего	31	100,0	119	100,0	

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 ; * - по критерию χ^2 с поправкой Йетса; ** - по ϕ -критерию Фишера).

Галакторея является характерным симптомом гиперпролактинемии. В нашем исследовании она составила 93,3% (140/150) случаев, галакторея 1 степени в 90,7% случаев (127/140), галакторея 2 степени в 8,6% (12/140), галакторея 3 степени в 0,7% (1/140) (таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2 Выраженность галактореи в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

Выраженность галактореи	1 группа (n=31)		2 группа (n=119)		p
	абс. число	%	абс. число	%	
I степень	28	90,3%	99	90,8%	>0,05
II-III степень	3	9,7%	10	9,2%	
всего	31	100,0%	109	91,6%	

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей групп (по ϕ -критерию Фишера)

У женщин 1 группы галакторея выявлена в 100% случаев. В структуре, галакторея I степени в 90,3% случаев, II-III степени в 9,7% случаев. У женщин 2-й группы галакторея выявлена в 91,6% (109/119) случаев. В составе, галакторея I степени в 90,8% случаев, II-III степени в 9,2% случаев. При регулярном ритме менструаций галакторея встречается в 94,3% (82/87) случаев, олигоменорее в 52% случаев, аменорее 1 в 100% (2/2) случаев, при аменорее 2 в 87,5% (7/8) случаев.

Классический симптомокомплекс, «аменорея-галакторея» отмечен у 7,1% (10/140) женщин основной группы, в структуре галакторея при аменорее I в 1,4% (2/140) случаев, при аменорее II в 5,7% (8/140) случаев. 2 случая аменореи-галактореи отмечены при нормопролактинемии. У женщин контрольной группы галакторея не обнаружена.

Таким образом, галакторея в 1,1 раза чаще выявлена (100%) при сочетании ГПРЛ с СКГ по сравнению с 2 группой (91,6%), ($p>0,05$).

Анализ ИМТ больных с ГПРЛ позволил нам распределить обследованных пациенток на 2 подгруппы:

1. Инфертильные женщины с ожирением, в эту подгруппу вошли пациентки с избыточной массой тела и ожирением I-II-III степени с ИМТ ≥ 25 и более - 30 кг/м² в 40,7% случаев (61/150). Индекс массы тела у больных в среднем составил $27,6 \pm 0,3$ кг/м², превысило в 1,2 раз аналогичный показатель женщин контрольной

группы ($23,4 \pm 0,6$ кг/м²). Из них в 1,1 раза чаще в 1 группе (45,2% (14/31)) по сравнению с 2 группой (39,5% (47/119)), $p > 0,05$.

2. Пациентки с нормальной массой тела с ИМТ < 25 кг/м², в 59,3% случаев (89/150). Из них 54,8% в 1 группе с сочетанной эндокринопатией (17/31) и 60,5% во 2 группе (72/119), $p > 0,05$ (таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3. Характеристика индекса массы тела (ИМТ) у женщин в изучаемых группах

ИМТ	1 группа (n=31)		M±m	2 группа (n=119)		M±m	p1
	абс число	%		абс число	%		
нормальная масса (ИМТ 18,5-24,9)	16	51,6	19,3±0,2	65	54,6	19,8±0,1	>0,05
избыточная масса (ИМТ 25-29,9) и ожирение (ИМТ 30-39,9)	14	45,2	27,8±0,7	47	39,5	27,4±0,3	>0,05
дефицит массы (ИМТ ниже 18,5)	1	3,2	14	7	5,9	14,8±0,2	>0,05*
всего	31	100,0	24,7±0,7	119	100,0	21,7±0,5	

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 ; * - по ϕ -критерию Фишера).

Средний индекс массы тела женщин контрольной группы составил $22,8 \pm 0,3$ кг/м². Анализ данной таблицы показал, что при идентичном среднем уровне ИМТ в группах ($24,7 \pm 0,7$ и $24,1 \pm 0,3$; $p > 0,05$), ожирение (ИМТ 30-39,9) встречается в 2,2 раза чаще в 1 группе (45,2% случаев (14/31)), по сравнению со 2 группой (39,5% случаев (47/119)), $p > 0,05$.

Отмечено что, первичное бесплодие в 1,4 раза чаще диагностировано у бесплодных женщин с гиперпролактинемией без ожирения 61,8% (55/89) случаев, по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией при ожирении 44,3% (27/61) случаев, ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,49$). Вторичное бесплодие в 1,5 раза чаще диагностировано в группе женщин с гиперпролактинемией при ожирении 55,7% (34/61) случаев, по сравнению с группой женщин с гиперпролактинемией без ожирения 38,2% (34/89) случаев, ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,49$) (таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4. Структура бесплодия при ГПРЛ в зависимости от наличия и отсутствия ожирения

	ГПРЛ при ожирении, n=61		ГПРЛ без ожирения, n=89		P
	абс. число	%	абс. число	%	
бесплодие 1	27	44,3%	55	61,8%	<0,01*
бесплодие 2	34	55,7%	34	38,2%	<0,01*
Всего	61	100,0%	89	100,0%	

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса; * - по ф-критерию Фишера).

При сочетании ГПРЛ с ожирением отмечено нарушение репродуктивной функции в виде выкидыша на ранних сроках беременности в 1,9 раза чаще (45,3% (29/64) случаев), по сравнению с группой без ожирения (24,5% (13/53) случаев), ($P < 0,05$). Выкидыш в поздних сроках беременности 1,2 раза чаще отмечены в группе гиперпролактинемии без ожирения 7,5% (4/53) случаев, по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией при ожирении 6,3% (4/64) случаев ($P > 0,05$). Преждевременные роды в анамнезе чаще установлены у женщин с гиперпролактинемией без ожирения, в 1,5 раза (43,4% (23/53) случаев), по сравнению с группой женщин с ожирением (29,7% (19/64) случаев),

($P < 0,05$). А также внематочная беременность в 1,5 раза чаще встречалась в группе ГПРЛ без ожирения (9,4% (5/53) случаев), по сравнению с группой с ожирением (6,3% (4/64) случаев), ($P < 0,05$).

Репродуктивные потери отмечены в 1,3 раза чаще у бесплодных женщин с гиперпролактинемией при ожирении 59,3% (38/64) случаев по сравнению с группой без ожирения 45,3% (24/53) случаев ($P > 0,05$). Раннее менархе в 1,5 раза чаще отмечено при ГПРЛ с ожирением (1,6%/61) по сравнению с группой без ожирения (1,1%/89), ($P > 0,05$). Также отмечено позднее наступление менархе в 1,4 раза чаще у инфертильных женщин с ГПРЛ без ожирения в 42,7% (38/89) случаев, по сравнению с такой же группой с ожирением, в 29,5% (18/61) случаев, ($P > 0,05$). В 2 раза чаще опсоменорея диагностирована в группе женщин с гиперпролактинемией при ожирении ($p < 0,05$). Аменорея I с одинаковой частотой отмечена у женщин с ожирением и без. Аменорея II в 4,9 раза чаще диагностирована у женщин без ожирения 7,9% (7/89) по сравнению с группой при ожирении 1,6% (1/61) ($p < 0,05$).

Таким образом, сочетанные эндокринопатии, в данной работе субклинический гипотиреоз и ожирение взаимно отягощают течение гиперпролактинемии и обуславливают бесплодие. В зависимости от причин, длительности течения гиперпролактинемии, от степени ее выраженности, наличия сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний определяется тактика лечения для преодоления бесплодия с целью восстановления менструальной и репродуктивной функции женщин.

Установлена одинаковая частота экстрагенитальных заболеваний в обеих группах женщин с бесплодием. У инфертильных женщин 1-й группы в 7,6 раза чаще отмечены болезни ЛОР (12,9% и 1,7%; $p = 0,017$). В контрольной группе не было заболеваний желудочно-кишечного тракта, гепатитов, заболеваний ЛОР. У женщин с бесплодием в 2,7 раза чаще обнаружено диффузное увеличение щитовидной железы.

Проведен анализ частоты и структуры перенесенных соматических и инфекционных заболеваний, что представлено в таблице (таблица 3.2.6).

Таблица 3.2.6. Структура экстрагенитальной патологии у обследованных больных

структура соматических и инфекционных заболеваний	ГПРЛ при СКГ (n=31)		ГПРЛ при эутиреозе (n=119)		контрольная группа (n=20)		P
	абс числ о	%	абс числ о	%	абс числ о	%	
соматически здоровы	5	16,1	29	24,4	7	35,0	=0,305 ($\chi^2 = 2,38$)
диффузное увеличение ЦЖ	17	54,8	64	53,8	4	20,0	=0,646 ($\chi^2 = 0,07$)
заболевания ЖКТ*	4	12,9	16	13,4			=0,828
заболевания МВС	5	16,1	11	9,2	2	10,0	=0,538 ($\chi^2 = 1,24$)
гепатит В*	2	6,5	4	3,4			=0,789
детская инфекция	19	61,3	55	46,2	6	30,0	=0,08 ($\chi^2 = 4,89$)
заболевания ЛОР	4	12,9 %	2	1,7%			=0,017

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 для произвольных таблиц; * - по ϕ -критерию Фишера).

В анамнезе исследуемой группы отмечен высокий уровень хронических воспалительных заболеваний матки, шейки матки, придатков, а также заболеваний передающихся половым путем.

Как видно по таблице, во 2 группе выявлена высокая частота встречаемости вирусных инфекций, таких как ЦМВ в 43/119(36,1%) случаев и ВПГ II типа в 30/119 (25, 2%) случаев по сравнению с 1-й группой, 4/31(12,9%) и 3/31(9,7%)

соответственно ($p=0,047$). В случае других инфекций, передающихся половым путем, таких как уреаплазмоз, гарднереллез была минимальная частота в обеих клинических группах (таблица 3.2.7).

Таблица 3.2.7. Частота TORCH-инфекции у бесплодных женщин с ГПРЛ в клинических группах.

Структура ЗППП	1 группа (n=31)		2 группа (n=119)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
Уреаплазмоз	1	3,2	9	7,6	>0,05
Микоплазмоз	2	6,5	11	9,2	>0,05
ЦМВ	4	12,9	43	36,1	=0,016
Хламидиоз	1	3,2	12	10,1	>0,05
ВПГ II типа	3	9,7	30	25,2	=0,047
Гарднеллез	2	6,5	7	5,9	>0,05
Токсоплазмоз			5	4,2	
Трихомониаз			2	1,7	

Примечание: р-статистическая значимость различий показателей групп (по ϕ -критерию Фишера).

При объективном осмотре гирсутное число составило $8,4 \pm 0,3$ баллов в исследуемой группе и колебалось от 2 до 20 баллов. Из них нормальное оволосение имели 36,7% женщин, гирсутизм легкой степени имели 59,3% (89/150) женщин и 4,0% (6/150) женщин имели гирсутизм средней тяжести. В 1-й группе женщин (ГПРЛ и СКГ) гирсутное число составило $8,3 \pm 0,6$ баллов и колебалось от 2 до 16 баллов, из них нормальное оволосение отмечено у 32,3% (10/31) женщин, легкий гирсутизм был у 64,5% (20/31) больных, гирсутизм средней тяжести у 3,2% (1/31). Во 2-й группе (ГПРЛ и эутиреоз) гирсутное число было $8,5 \pm 0,3$ баллов, и колебалось от 2 до 20 баллов, из них с нормальным оволосением 36,1%

(43/119) случаев, с легким гирсутизмом 60,5% (72/119) случаев, со средним гирсутизмом 3,4% (4/119) женщин (таблица 3.2.5).

Таблица 3.2.5. Гирсутизм в исследуемых группах

	1 группа(n=31)	2 группа(n=119)	P
среднее значение*	8,3±0,6	8,5±0,3	>0,05 (Z =-0,11)
нормальное оволосение	32,3% (10)	36,1% (43)	=0,688 (χ^2 =0,16)
легкий гирсутизм	64,5% (20)	60,5% (72)	=0,683 (χ^2 =0,17)
средний гирсутизм**	3,2% (1)	3,4% (4)	=1,000
Всего	100%	100%	

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 ; * - по U-критерию Манна-Уитни; ** - по ϕ -критерию Фишера).

3.3 Особенности нарушения репродуктивной функции у бесплодных женщин с ГПРЛ в регионе йоддефицита

Средняя длительность бесплодия обследованных больных составила 5,3±0,3 лет и колебалась от 1 до 21 года. Первичным бесплодием страдали 54,7% (82/150) больных, вторичным бесплодием 45,3% (68/150).

В первой группе средняя длительность бесплодия составила 4,9±3,2 года и колебалась от 1 до 13 лет, бесплодие первичное составило 32,3% (10/31) и вторичное 67,7% (21/31).

Во второй группе средняя длительность бесплодия составила 5,4 ± 0,4 лет и колебалась от 1 до 21 года, первичное бесплодие составило 60,5% (72/119) случаев, вторичное бесплодие 39,5% (47/119) случаев.

Бесплодие первичное в 1,9 раза чаще диагностировано в группе женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе 60,5% (72/119) случаев по сравнению с группой женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе 32,3%

(10/31) случаев, ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$). Бесплодие вторичное в 1,7 раза чаще встречалось в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе (67,7% - 21/31) случаев по сравнению с группой женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе (39,5% - 47/119) случаев, ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$) (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1. Структура бесплодия в 1-й и 2-й группах

	1 группа, n=31		2 группа, n=119		P
	абс. число	%	абс. число	%	
бесплодие 1	10	32,3%	72	60,5%	<0,01*
бесплодие 2	21	67,7%	47	39,5%	<0,01*
всего	31	100,0%	119	100,0%	

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса; * - по ϕ -критерию Фишера).

У женщин с вторичным бесплодием в анамнезе отмечено 117 беременностей. Нарушения репродуктивной функции у больных с вторичным бесплодием диагностированы в виде выкидышей. В ранних сроках беременности в 35,9% (42/117) случаев. В 1,9 раза чаще в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе (52,8% - 19/36) случаев, по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе (в 28,4% - 23/81 случаев) ($p < 0,05$).

Выкидыши в поздних сроках беременности диагностированы в 6,8% (8/117) случаев. В 2,3 раза чаще в 1 группе бесплодных женщин, (11,1% - 4/36 случаев), по сравнению со 2 группой бесплодных женщин, (4,9% - 4/81 случаев) ($p < 0,05$) (таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2. Исходы предыдущих беременностей у женщин с гиперпролактинемией при вторичном бесплодии

исходы беременностей n=117	1 группа, n=36		2 группа, n=81		P
	абс. число	%	абс. число	%	
срочные роды	1	2,8	8	9,9	P>0,05*
ранний с.п. выкидыш	19	52,8	23	28,4	P<0,05*
поздний с.п. выкидыш	4	11,1	4	4,9	P<0,05*
мед. аборт	-	-	4	4,9	-
неразвивающ. бер	-	-	1	1,2	-
внемат. бер-ть	4	11,1	5	6,2	P<0,05*
преждевр. роды	7	19,4	35	43,2	P<0,05*
мертворождение	-	-	-	-	-
пузырный занос	1	2,8	1	1,2	P>0,05*
всего	36	100,0	81	100,0	

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса; * - по ф-критерию Фишера).

Преждевременные роды отмечены в 35,9% (42/117) случаев в исследуемой группе, в том числе в 19,4% (7/36) случаев в группе гиперпролактинемии при субклиническом гипотиреозе и в 43,2% (35/81) случаев в группе гиперпролактинемии при эутиреозе, т.е. в 2,2 раза чаще в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе, (P<0,05).

Внематочная беременность в исследуемой группе отмечена в 7,7% (9/117). В 1,8 раза чаще в 1 группе (11,1% - 4/36 случаев), по сравнению с 2 группой (6,2% - 5/81 случаев), (p<0,05).

Неразвивающаяся беременность в исследуемой группе отмечена в 0,9% (1/117) случаев, пузырный занос в 1,7% (2/117) случаев, срочные роды отмечены в 7,7% (9/117) случаев.

Таким образом, репродуктивные потери исследуемой группы отмечены в 53% (62/117) случаев. В 1,9 раза чаще в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе (77,8% - 28/36 случаев), по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе (42% - 34/81 случаев), ($p < 0,05$).

3.4 Нарушения менструальной функции у бесплодных женщин с гиперпролактинемией в регионе йоддефицита

Жалобы на нарушение менструального цикла являлись одним из клинических признаков гиперпролактинемии. Все женщины группы контроля (здоровые фертильные женщины) имели регулярный двухфазный цикл. Возраст наступления менархе по средним подсчетам для группы контроля составил $12,9 \pm 0,3$ лет и колебался от 11 до 15 лет. Раннее менархе отмечено у 15% (3/20) позднее у 5% (1/20) женщин. Данные для инфертильных женщин с гиперпролактинемией приведены в таблице (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1. Возраст наступления менархе у бесплодных женщин с ГПРЛ

возраст менархе	1 группа, n=31			2 группа, n=119			p1	p2
	Абс. число	%	M±m	Абс. число	%	M±m		
9-11 лет	2	6,5	14±0,2	-	-	14,2±0,2	-	>0,05
12-14 лет	18	58,1		74	62,2		>0,05	
15-18 лет	11	35,5		45	37,8		>0,05	

Примечание: p1 – статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 с поправкой Йетса); p2 - статистическая значимость различий

показателей между группами по средним показателям (по U-критерию Манна-Уитни).

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что средний возраст наступления менархе в 1-й группе составил $14 \pm 0,2$ лет и колебался от 11-18 лет. Во 2-й группе $14,2 \pm 2$ лет и 12-30 лет соответственно.

В 1 группе в 9-11 лет отмечено раннее наступление менархе в 6,5% (2/31) случаев женщин. Во второй группе (с гиперпролактинемией при эутиреозе) раннее начало менархе не отмечено. Возможно, СКГ отягощает течение основного заболевания в пубертатном периоде

Позднее наступление менархе (15 лет и старше) наблюдалось у 37,3% (56/150) исследуемых женщин. Из них в 35,5% (11/31) случаев в 1 группе и в 37,8% (45/119) случаев во 2 группе.

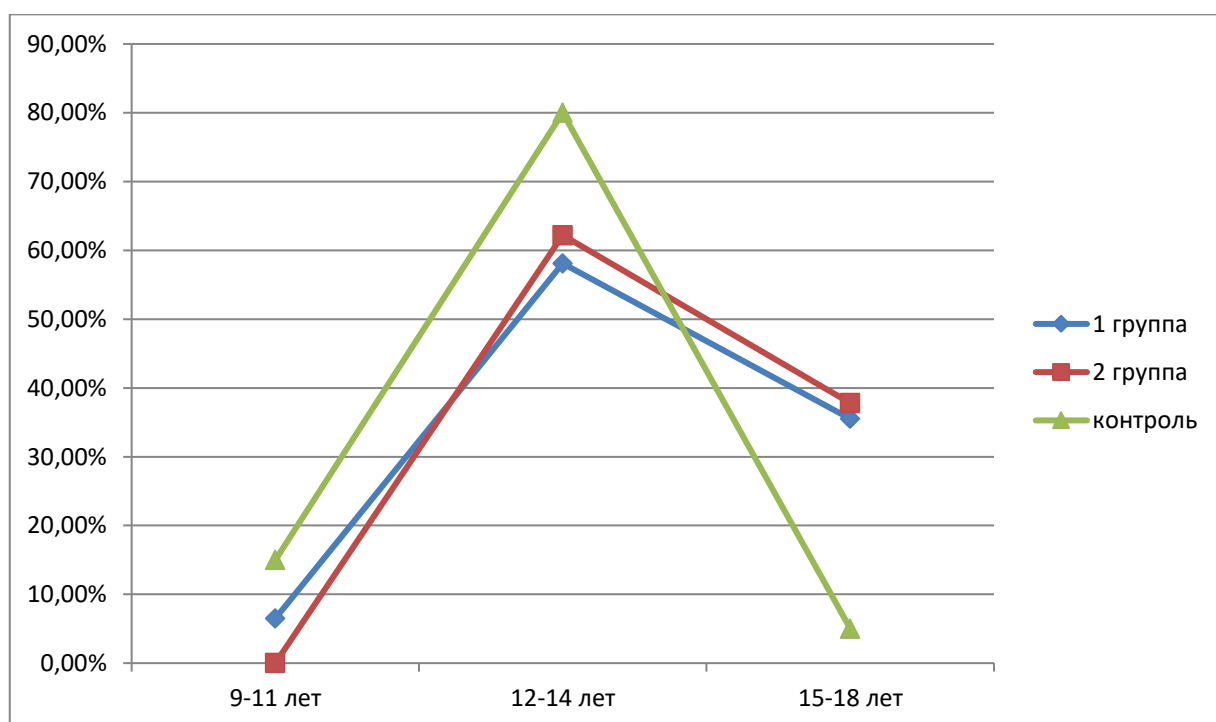


Рисунок 3.4.1. Менархе у женщин с бесплодием при ГПРЛ и группы контроля

При анализе наступления менархе у женщин с бесплодием и группы контроля статистически значимых различий не обнаружено ($14,2 \pm 0,2$ и $12,9 \pm 0,3$; $p > 0,05$) (рис.3.4.1)

В исследуемой группе нарушения менструальной функции с менархе имело место в 4,7% (7/150) случаев. В 3 раза чаще в 1 группе (9,7% (3/31) случаев), чем во 2 группе (3,4% (4/119) случаев, ($p < 0,05$).

Начало половой жизни соответствовало в 1-й группе $19,6 \pm 0,3$ лет, 2-й $20,3 \pm 0,3$ лет, в группе контроля $25,2 \pm 0,9$ лет.

При оценке паритета брака в 1-й группе родственных браков 9,7%/31, вторичных браков 6,5%/31 (обе с вторичным бесплодием) случаев во 2-й группе родственные браки в 16,8%/119 случаев, вторичные браки в 16,8%/119 (70%/20 бесплодие I, 30%/20 бесплодие II) случаев.

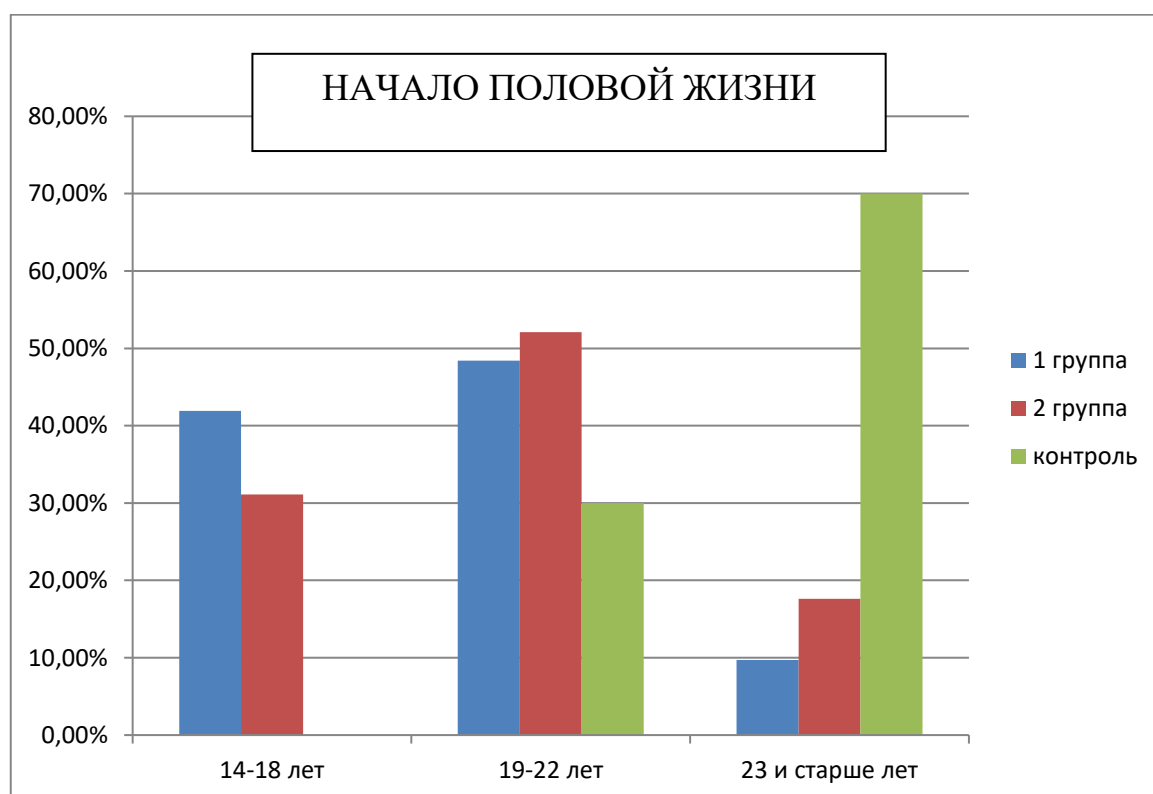


Рисунок 3.4.2. Начало половой жизни в группах инфертильных женщин и в группе контроля.

Чаще всего инфертильные женщины обращались за медицинской помощью при первом браке, что составило 93,5%/31 в 1-й группе, 83,2%/119 во 2-й.

Опсоменорея диагностирована у 17,3% (26/150) женщин. Из них 9,7% (3/31) в 1 группе, 19,3% (23/119) во 2 группе (2 раза чаще во 2 группе), ($P < 0,05$) (табл.). Выявлена опсоменорея при нормопрولاктиновой галакторее в 13% (3/23) случаев у женщин 2 группы.

Аменорея I диагностирована во 2 группе (1,6% (2/119) случаев), в 1 группе не отмечено. Аменорея II диагностирована в 2,3 раза чаще в 1 группе (9,7% (3/31) случаев) по сравнению с 2 группой (4,2% (5/119) случаев), ($p < 0,05$).

Гиперполименорея наблюдалась у двух бесплодных женщин 2 группы и составило 1,7% (2/119) случаев, в 1 группе не отмечена.

Дисменорея наблюдалась у 25,8% (8/31) женщин в 1 группе и у 27,7% (33/119) женщин 2 группы, $p = 0,9904$. Менструальный цикл установился не сразу у женщин 1 группы в 6,5% (2/31) случаев, у женщин 2 группы в 3,4% (4/119) случаев (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2. Структура нарушений менструального цикла у бесплодных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе и эутиреозе.

НМЦ	1 группа (n=31)		2 группа (n=119)		P
	абс. число	%	абс. число	%	
ановуляторный м.ц.**	28	90,3	98	82,4	$>0,05$
опсоменорея**	3	9,7	23	19,3	$>0,05$
аменорея 1**	-	-	2	1,7	-
аменорея 2**	3	9,7	5	4,2	$>0,05$
дисменорея*	8	25,8	33	27,7	$=0,9904$ ($\chi^2 = 0,00$)
позднее менархе 15 лет и старше	11	35,5	45	37,8	$=0,8111$ ($\chi^2 = 0,06$)

Примечание: р-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 ; * - по критерию χ^2 с поправкой Йетса; ** - по ϕ -критерию Фишера).

При лабораторно подтвержденной гиперпролактинемии в 87% (67/77) случаев установлен регулярный менструальный цикл. В том числе, у женщин 1 группы отмечен в 90,3% (28/31) случаев, во 2 группе в 82,4% (98/119) случаев. В том числе при синдроме гиперпролактинемии наблюдается большая частота ановуляторных регулярных менструальных циклов (в 84% (126/150) случаев).

Таким образом наблюдается большая частота нарушений менструального цикла (в разных вариациях), а также ановуляторных регулярных менструальных циклов в 1 группе сочетанной эндокринопатии. Можно предположить, что субклинический гипотиреоз отягощает течение гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в регионе йоддефицита.

3.5 Данные дополнительных методов исследования

Ультразвуковое исследование органов малого таза исследуемой группы женщин показало: овуляторный менструальный цикл отмечен в 16% (24/150) случаев, мультифолликулярные яичники в 42,7% (64/150) случаев, гипоплазия матки в 27,3% (41/150) случаев, кисты яичников в 10% (15/150) случаев, миома матки в 6% (9/150) случаев. Пороки матки обнаружены в 5,3% случаев (8/150). Персистенция фолликула в 4,7% (7/150) случаев, и гиперплазия эндометрия в 3,3% (5/150) случаев.

В группе infertильных женщин с гиперпролактинемией в сочетании с субклиническим гипотиреозом по данным ультразвукового исследования, чаще отмечены:

- Гипоплазия матки, в 1,2 раза (1 группа в 32,3% (10/31) случаев, 2 группа в 26,1% (31/119) случаев).
- Пороки развития матки, в 1,5 раза (1 группа в 6,5% (2/31) случаев, 2 группа в 5% (61/119) случаев)

В группе infertильных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе по данным ультразвукового исследования чаще отмечены:

- Мультифолликулярные яичники, в 1,2 раза (1 группа в 38,7% (12/31) случаев, 2 группа в 43,7% (52/119) случаев).
- Миома матки, в 2,1 раза чаще (1 группа в 3,2% (1/31) случаев, 2 группа в 6,7% (8/119) случаев).
- Кисты яичников, в 1 раз (1 группа в 9,7% (3/31) случаев, 2 группа в 10,1% (12/119) случаев).
- Гиперплазия эндометрия, в 1,1 раза (1 группа в 3,2% (1/31) случаев, 2 группа в 3,4% (4/119) случаев).
- Овуляторный менструальный цикл, в 1,8 раза (1 группа в 9,7% (3/31) случаев, 2 группа в 17,6% (21/119) случаев) (таблица 3.5.1).

Таблица 3.5.1. Данные ультразвукового исследования матки и яичников в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.

Данные УЗИ	1 группа, n=31		2 группа, n=119		p
	абс число	%	абс число	%	
гипоплазия матки 1ст*	9	29,0	29	24,4	=0,5950 ($\chi^2 = 0,09$)
гипоплазия матки 2ст**	1	3,2	2	1,7	>0,05
мультифолликулярные яичники	12	38,7	52	43,7	=0,6170 ($\chi^2 = 0,25$)
миома матки**	1	3,2	8	6,7	>0,05
кисты яичников**	3	9,7	12	10,1	>0,05
пороки развития матки**	2	6,5	6	5,0	>0,05
персистенция фолликула	-	-	7	5,9	-
гиперплазия эндометрия**	1	3,2	4	3,4	>0,05
овуляция**	3	9,7	21	17,6	>0,05

Примечание: р-статистическая значимость различий показателей групп (по критерию χ^2 ; * - по критерию χ^2 с поправкой Йетса; ** - по ϕ -критерию Фишера).

Необходимо также отметить, что при ультразвуковом исследовании сочетанная патология обнаружена при нормо- и гиперпролактинемической галакторее. В том числе: мультифолликулярные яичники в 66,2% (51/77) случаев при гиперпролактинемии и в 56,5% (13/23) случаев при нормопрولاктинемической галакторее. Гипоплазия матки отмечена в 44,2% (34/77) при гипер- и в 30,4% (7/23) случаев при нормопрولاктинемической галакторее.

В данном исследовании установлена высокая частота встречаемости хронического воспалительного процесса матки и придатков в 60,7% (91/150) случаев, патологии шейки матки и придатков в 21,3% (32/150) случаев, обследованных соответственно.

При МРТ черепа у женщин группы сочетания гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом - в 6,5% (2/31) случаев, у женщин группы гиперпролактинемии при эутиреозе в 5,9% (7/119) случаев выявлены изменения в виде признаков внутричерепной гипертензии, венрикуломегалии, единичных очагов дистрофии и точечных уплотнений области базальных ядер, ($p > 0,05$).

3.6 Оценка гормонального статуса у пациенток исследуемых групп

Анализ гормонального статуса здоровых фертильных женщин показало достоверную разницу среднего уровня пролактина здоровых фертильных женщин и женщин исследуемой группы. В то время как между средними уровнями пролактина в 1 и 2 группе значимых различий не обнаружено. Средний уровень ФСГ в контрольной группе составил $5,2 \pm 0,5$ мМЕ/л и данный показатель колебался в пределах 2,9-9,7 мМЕ/л. Средний уровень ЛГ составил $4,8 \pm 0,5$ мМЕ/л и колебался в пределах 2,0-9,8 мМЕ/л. Средний уровень эстрадиола составил $68,1 \pm 21,9$ нмоль/л, он колебался в пределах 19,1-391,0 нмоль/л. Средний уровень прогестерона составил $22,5 \pm 2,3$ нмоль/л, и данный показатель колебался в пределах 12,6-35,7 нмоль/л (таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1. Показатели гормонов у женщин исследуемых групп (M±m)

Гормоны	Группы			p
	I (n=31)	II (n=119)	Контрольная (n=20)	
ФСГ, нмоль/л	5,19±0,44 (n =16)	2,27±0,22 (n =100) $p_1 < 0,001$ (Z =4,44)	5,20±0,47 (n =20) $p_1 > 0,05$ (Z =0,18) $p_2 < 0,001$ (Z =4,64)	=0,0000 (H =35,86)
ЛГ, нмоль/л	5,65±0,68 (n =16)	-1,53±0,43 (n =100) $p_1 < 0,001$ (Z =5,52)	4,83±0,53 (n =20) $p_1 > 0,05$ (Z =0,33) $p_2 < 0,001$ (Z =5,62)	=0,0000 (H =53,94)
ПРЛ, нМЕ/л	748,99±113,1 4 (n =19)	577,29±14,27 (n =101) $p_1 > 0,05$ (Z =1,75)	378,52±32,40 (n =19) $p_1 < 0,001$ (Z =4,66) $p_2 < 0,001$ (Z =4,29)	=0,0000 (H =24,45)
Е2, нмоль/л	83,18±28,87 (n =10)	138,48±5,33 (n =83) $p_1 < 0,01$ (Z =2,99)	68,12±21,92 (n =16) $p_1 > 0,05$ (Z =0,82) $p_2 < 0,001$ (Z =4,88)	=0,0000 (H =29,49)
тестостерон, нмоль/л	2,39±0,53 (n =11)	-0,57±0,17 (n =70) $p_1 < 0,001$ (Z =4,10)	3,52±0,23 (n =17) $p_1 > 0,05$ (Z =1,07) $p_2 < 0,001$ (Z =6,45)	=0,0000 (H =51,19)
прогестерон, нмоль/л	7,37±2,76 (n =8)	-1,51±0,35 (n =48) $p_1 < 0,01$ (Z =3,52)	22,48±2,29 (n =12) $p_1 > 0,05$ (Z =1,12) $p_2 < 0,001$ (Z =5,75)	=0,0000 (H =39,75)
ТТГ, нМЕ/л	6,90±0,85 (n =31)	4,02±0,14 (n =89) $p_1 < 0,001$ (Z =4,23)	2,21±0,22 (n =20) $p_1 < 0,001$ (Z =6,94) $p_2 < 0,001$ (Z =4,48)	=0,0000 (H =48,46)
Т3, нмоль/л	2,54±0,71 (n =7)	1,97±0,00 (n =6)	2,41±0,24 (n =18)	=0,0755 (H =5,17)
Т4, нмоль/л	14,80±0,64 (n =23)	10,67±0,57 (n =12) $p_1 < 0,01$ (Z =3,26)	14,65±0,87 (n =20) $p_1 > 0,05$ (Z =0,12) $p_2 < 0,01$ (Z =3,08)	=0,0021 (H =12,30)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (H-критерий Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость

различий показателей по сравнению с данными 1 группы; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с данными 2 группы (p_1-p_2 – U-критерий Манна-Уитни).

Средние уровни ФСГ и ЛГ женщин основной группы незначительно отличались от таковых контрольной группы, отмечалась значимая разница средних уровней эстрадиола и прогестерона у женщин контрольной и основной групп, $p < 0,05$

Проведен корреляционный анализ в 1-й группе (рисунок 3.6.1).

ФСГ												
ЛГ	0,36											
ПРЛ	-0,31	-0,02										
T	0,01	0,55	-0,29									
E ₂	0,37	-0,07	-0,37	0,11								
Прог-н	-0,25	-0,18	0,26	0,20	-0,70							
ТТГ	0,04	0,32	-0,20	0,23	-0,61	0,56						
T3	-0,10	-0,30	-0,66	0,50	-0,80	0,50	0,85					
T4 свб	0,32	-0,17	0,47	-0,20	-0,07	0,64	-0,20	0,09				
T4 связ	0,10	0,70	0,89	-0,50	0,50		-0,37	-1,00				
АТ-ТПО	0,09	-0,60	-0,45	-0,80	-1,00	0,40	0,21		-0,36			
	ФСГ	ЛГ	ПРЛ	T	E ₂	Прог	ТТГ	T3	T4свб	T4свз	АТ-ТПО	

Рисунок 3.6.1. Корреляционный анализ между гормонами крови 1-й клинической группы (корреляция по Спирману, красным выделены статистически значимые связи – $p < 0,05$).

Корреляционный анализ в 1 группе показал, что имеется: прямая корреляция между уровнями пролактина и связанного Т₄; прямая корреляция между уровнями ТТГ и Т₃; обратная – между ПРЛ и Т₃, а также между ТТГ и Т₄связанным

Во 2 группе имеется: прямая корреляция между ПРЛ и Т₄связанным, обратная между уровнями ТТГ с Т₄связанным и Т₃ (рисунок 3.6.2).

ФСГ												
ЛГ	0,20											
ПРЛ	0,16	0,30										
Т	-0,13	0,12	0,29									
Е ₂	-0,01	-0,34	-0,02	-0,22								
Прог-н	-0,24	-0,19	-0,14	0,03	-0,26							
ТТГ	-0,03	-0,01	0,20	-0,32	0,13	-0,35						
Т ₃	0,20	-0,15	-0,23	-0,32	0,43	0,48	-0,33					
Т ₄ своб	-0,08	-0,11	0,04	-0,05	0,15	0,38	-0,23	0,34				
Т ₄ связ	0,43	0,32	0,82	-0,43	-0,07		-0,40					
АТ-ТПО	-0,56	-0,20	-0,42	0,40	0,12	0,40	-0,37	-0,11	0,19			
	ФСГ	ЛГ	ПРЛ	Т	Е ₂	Прог	ТТГ	Т ₃	Т ₄ свб	Т ₄ свз		АТ-ТПО

Рисунок 3.6.2. Корреляционный анализ между гормонами крови 2-й клинической группы (корреляция по Спирману, красным выделены статистически значимые связи – $p < 0,05$).

В структуре проведенного исследования пролактин определяли у 100 женщин из 150. Гиперпролактинемия подтверждена в 77% (77/100) случаев, в 23% (23/100) случаев выявлена галакторея при нормопролактинемии, с

одинаковой частотой в обеих группах, $p > 0,05$. В 87% (67 /77) случаев подтвержденная гиперпролактинемия сопровождалась галактореей, в 13% (10/77) случаев гиперпролактинемия наблюдалась без галактореи. При нормопролактинемической галакторее бесплодие первичное встречается в 30,4% (7/23) случаев, а бесплодие вторичное в 69,6% (16/23) случаев (табл.3.6.2).

Таблица 3.6.2. Соотношение гиперпролактинемии и нормопролактиновой галактореи в группах.

	1 группа, n=19		2 группа, n=81	
	абс. число	%	абс. число	%
Гиперпролактинемия с галактореей	14	73,7	63	77,8
Нормопролактинемия с галактореей	5	26,3	18	22,2

Средний уровень пролактина сыворотки крови здоровых фертильных женщин составил $378,5 \pm 32,4$ мМЕ/л, и варьировал от 149,7 мМЕ/л до 643,3 мМЕ/л. Средний уровень пролактина в сыворотке крови у женщин исследуемой группы был $768,7 \pm 31,0$ мМЕ/л и варьировал от 104,1 мМЕ/л до 1940 мМЕ/л.

Средний уровень пролактина в сыворотке крови у женщин группы гиперпролактинемии в сочетании с субклиническим гипотиреозом составил $749,0 \pm 113,1$ мМЕ/л и варьировал от 153,4 мМЕ/л до 1940,6 мМЕ/л. Во группе гиперпролактинемии при эутиреозе средний уровень пролактина был $773,3 \pm 39,1$ мМЕ/л, и варьировал от 104,1 мМЕ/л до 1746,0 мМЕ/л, $p > 0,05$.

3.7 Результаты исследования тиреоидной функции обследованных больных

Исследование тиреоидной функции производилось путем сопоставления данных пальпаторного, ультразвукового методов исследования, исследования концентрации тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы в

сыворотке крови. У женщин контрольной группы в 20% случаев (4/20) пальпирован перешеек щитовидной железы и при ультразвуковом сканировании объем щитовидной железы по средним подсчетам составил $17,2 \pm 0,3 \text{ см}^3$. При гормональном исследовании контрольной группы: показатели тиреотропного гормона в среднем составили $2,3 \pm 0,2 \text{ мМЕ/л}$, и варьировали в пределах $0,6-4,2 \text{ мМЕ/л}$; показатели T_3 в среднем составили $2,4 \pm 0,2 \text{ нмоль/л}$ и варьировали в пределах $0,8-5,0 \text{ нмоль/л}$; показатели $T_{4\text{св}}$ в среднем составили $14,7 \pm 0,9 \text{ нмоль/л}$ и варьировали в пределах $9,0-20,1 \text{ нмоль/л}$.

Высокая частота тиреоидной патологии выявлена при скрининговой оценке морфофункционального состояния щитовидной железы у пациенток с бесплодием при объективном осмотре и при ультразвуковом сканировании щитовидной железы, которая составила 100%. В том числе выявлены изменения объема и структуры щитовидной железы, (таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1. Степень увеличения щитовидной железы в зависимости от его функционального состояния.

Степень увеличения ЩЖ	1 группа (n=31)		2 группа (n=119)		p
	абс число	%	абс число	%	
1 степень	2	6,5	20	16,8	>0,05
2-3 степень	29	93,5	99	83,2	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию Фишера)

В группе инфертильных пациенток с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе объем щитовидной железы в среднем составил $22,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$ и варьировал в пределах $18,4-24,2 \text{ см}^3$, средние показатели ТТГ составили $6,9 \pm 0,8 \text{ мМЕ/л}$ и варьировали в пределах $2,6-28,5 \text{ мМЕ/л}$. В группе

пациенток с гиперпролактинемией при эутиреозе объем щитовидной железы в среднем составил $22,3 \pm 0,2 \text{ см}^3$ и варьировали в пределах $18,2-24,0 \text{ см}^3$, показатели тиреотропного гормона в среднем составили $1,5 \pm 0,1 \text{ мМЕ/л}$ и варьировали в пределах $0,4-2,4 \text{ мМЕ/л}$.

Показатели тиреотропного гормона среди женщин основной группы, вне зависимости от интенсивности гиперпролактинемии в среднем составили $4,0 \pm 4,2 \text{ мМЕ/л}$, и варьировали в пределах $0,4-28,48 \text{ мМЕ /л}$, средние показатели Т3 составили $5,0 \pm 6,0 \text{ нмоль/л}$ и варьировали в пределах $0,7-20,4 \text{ нмоль/л}$, средние показатели Т4(свободный) составили $14,7 \pm 3,9 \text{ нмоль/л}$ и варьировали в пределах $5,8-24,0 \text{ нмоль/л}$, Т4(связанный) $95,9 \pm 21,8 \text{ нмоль/л}$ и колебался от $60,0$ до 132 нмоль/л , АТ-ТПО был $20,0 \pm 15,5 \text{ МЕ/мл}$ и колебался от $5,0$ до $62,77 \text{ МЕ/мл}$.

ГЛАВА 4. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДНЫХ ЖЕНЩИН С ГПРЛ В РЕГИОНЕ ЙОДДЕФИЦИТА

4.1 Этапы лечения бесплодных женщин с ГПРЛ в регионе йоддефицита

После анализа результатов исследования пациенток сформирована тактика лечения, состоящая из следующих этапов: нормализация функции и объема ЩЖ, ГПРЛ и дефицита половых стероидов. Если после нормализации уровня ПРЛ и функции щитовидной железы сохранялась ановуляция, то с целью восстановления репродуктивной функции и фертильности применяли методы стимуляции яичников (рисунок 4.1.1).

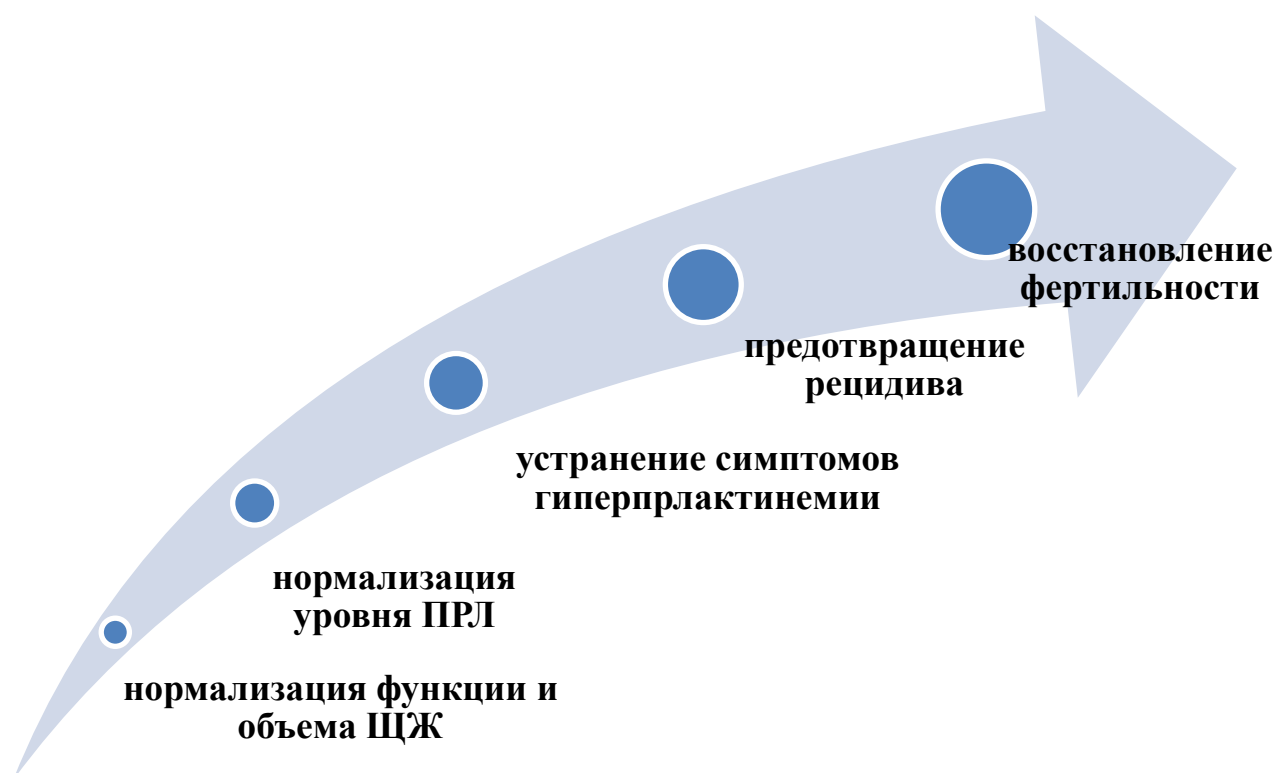


Рисунок 4.1.1. Основные этапы лечения бесплодных женщин с ГПРЛ в регионе йоддефицита

Обследованные пациентки были разделены на 2 группы: в первую группу вошли бесплодные женщины с ГПРЛ и субклиническим гипотиреозом, (n=31, 20.7%), в лечении которых применялась комплексная терапия, в том числе L-

тироксином и агонистами дофамина. Вторую группу составили бесплодные женщины с ГПРЛ при эутиреозе ($n=119$, 79.3%), в лечении которых применялась комплексная терапия, в том числе агонистами дофамина и профилактическими дозами йода.

Эффективность терапии оценивалась по данным гормонального статуса:

- снижение среднего уровня ТТГ в сыворотке крови у женщин с субклиническим гипотиреозом (до значений контрольной группы $2,3 \pm 0,2$ мМЕ/л);
- снижении среднего уровня пролактина в сыворотке крови (до значений контрольной группы $378,5 \pm 32,4$ мМЕ/л);
- восстановление уровней ФСГ (до $5,2 \pm 0,5$ нмоль/л), ЛГ ($4,8 \pm 0,5$ нмоль/л).

А также:

- пальпаторное и тиреоэхографическое уменьшение объема щитовидной железы (до ≤ 18 мл), устранение клинических симптомов гипотиреоза;
- снижение ИМТ ($23,4 \pm 0,7$ кг/м²);
- восстановление овуляторной менструальной функции;
- прекращение галактореи;
- восстановление фертильности (наступление беременности).

Оптимизирован алгоритм лечения ГПРЛ, который предполагает этиопатогенетический и индивидуальный подход к женщинам с эндокринопатиями. Выбор препарата, доза и длительность приема определялись с учетом исходного уровня пролактина, причины ГПРЛ, наличия НМЦ, наличия сопутствующих патологий репродуктивных органов, наличия избыточной массы, длительности заболевания и других клинических ситуаций и поставленных клинических задач. Длительность заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы и йодистыми препаратами подбиралась индивидуально с подбором адекватных доз тиреоидных препаратов, обеспечивающих нормализацию уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.

В группе женщин с субклиническим гипотиреозом использовалась заместительная терапия L-тироксином 25-50 мкг в сутки (или из расчета 1,6

мкг/кг), от 3-12 мес. под контролем гормональных показателей крови (по схеме), профилактические дозы йода (200 мкг в сутки) в течении не менее 3 мес.;

При гиперпролактинемии и нормопролактиновой галакторее назначали Достинекс (агонист D2-дофаминовых рецепторов, каберголин) в дозе 0.5–1 мг в неделю, по схеме, в течение 5 нед или Бромкриптин по схеме (начальная суточная доза бромкриптина составляла 1,25 мг максимально 10 мг.);

При ИМТ \geq 28 кг/м² назначены низкокалорийное рациональное питание и ежедневная физическая нагрузка ежедневно. Терапия считалась эффективной при снижении ИМТ <28 кг/м². Метформин (Глюкофаж) по 500-1500 мг в сутки назначался курсом от 3 до 9 мес при недостаточной эффективности.

Циклическая гормонотерапия назначалась при гипоплазии матки и аменорее. С этой целью пациентки принимали препарат Прогинова (эстроген) 21 табл. на курс или Эстрадиол с 1 по 7 день лечения по 1 табл. (2 мг) ежедневно, с 8 по 15 день по две таблетки ежедневно. С 16 по 25-й день назначали гестагены (утрожестан по 200-300 мг 1-2 раза в сутки или дюфастон 10-20 мг/сут внутрь);

Стимуляцию овуляции проводили при ановуляции и нормальных показателях эстрадиола. Назначали Кломифен-цитрат по 100 мг в течение 5 дней (с 5-9 день цикла) под контролем толщины эндометрия и мониторинга созревания фолликулов в яичниках (при ТВУЗИ). По достижению толщины эндометрия более 10мм и диаметре доминантного фолликула более 18мм назначали ХГЧ или Овитрил по 10000 МЕ. После овуляции назначали утрожестан по 200-400 мг/сут вагинально, в течение 3 циклов.

А также в зависимости от клинической ситуации, по показаниям проводилась антибактериальная, противовоспалительная, противовирусная, витаминно- и рассасывающая терапия. Препараты Диане-35 и Ярина были назначены по схеме при наличии фолликулярных кист яичников.

4.2 Эффективность лечения в 1 группе бесплодных женщин (гиперпролактинемия при субклиническом гипотиреозе)

По данным исследования у женщин 1-й клинической группы были получены следующие результаты лечения (таблица 4.2.1):

Таблица 4.2.1. Эффективность лечения в 1 группе

M±m	1 группа, n=31		P
	до лечения	после лечения	
ПРЛ, мМЕ/л	749,0±113,1 (n=19)	506,5±32,8 (n=17)	=0,001 (Z =3,29)
ТТГ, мМЕ/л	6,9±0,9 (n=31)	2,4±0,2 (n=31)	<0,001 (Z =4,86)
ФСГ, мМЕ/л	10,8±5,5 (n=16)	9,7±4,8 (n=12)	=0,018 (Z =2,37)
ЛГ, мМЕ/л	7,8±2,1 (n=16)	4,4±0,9 (n=7)	=0,018 (Z =2,37)
V-ЩЖ,мл	22,5±0,2 (n=31)	18,1±0,2 (n=31)	<0,001 (Z =4,86)
ИМТ, кг/м ² у женщин с ожирением	22,5±1,0 (n=31)	20,2±0,5 (n=31)	<0,001 (Z =3,30)

Примечание: P - статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Отмечено, снижение среднего уровня ПРЛ в 1,5 раз (p=0,001 (Z=3,29)), уровня ТТГ в 2,9 раз (p <0,001 (Z =4,86)), уровня ФСГ в 1,2 раза (p=0,018 (Z =2,37)), ЛГ в 2,3 раза (p=0,018 (Z =2,37)), средний объем ЩЖ в 1,2 раза (p<0,001 (Z =4,86)), ИМТ у женщин с избыточной массой тела в 1,5 раза (p<0,001 (Z =3,30)).

У женщин 1 группы галакторея различной степени выраженности была отмечена в 100 % (31/31) случаев, через три-шесть месяца комплексного лечения, лакторея прекращалась или переходила в менее выраженные степени. После лечения, галакторея ликвидирована в 90,3% (28/31) случаев. В 9,7% (3/31) случаев галакторея при нормопролактинемии сохранилась, у женщин с аутоимунным тиреоидитом в анамнезе, и беременность у них не наступила, несмотря на комплексное лечение и нормализацию клинико-лабораторных данных.

Отмечена высокая частота восстановления овуляторного менструального цикла (96,4% случаев - 27/28), которые подтверждены данными ТВУЗИ. У женщин с опсоменореей (21,4% случаев - 3/31) клиническая беременность наступила в 33,3% (1/3) случаев. У женщин с вторичной аменореей (9,7% случаев - 3/31) беременность наступила в 66,7% (2/3) случаев. Большой разброс уровней ФСГ и ЛГ до лечения был обусловлен вторичной гипергонадотропной аменореей (2/31).

В 1 группе беременность наступила в 45,2% (14/31) случаев, бесплодие при этом длилось от 2 до 12 лет. В том числе в 35,7% (5/14) случаев при лабораторно подтвержденной ГПРЛ и в 40% (2/5) случаев при нормопрولاктинемической галакторее. У 6 (19,4%/31) женщин наблюдалось нарушение менструальной функции, в том числе в виде аменореи 2 и опсоменореи. Восстановление овуляторного менструального цикла наблюдалось в 96,4% случаев. У 4-х женщин менструальная функция восстановилась на фоне лечения L-тироксином, у 2-х женщин лечение L-тироксином было дополнено Бромкриптином, у 2-х Достинексом, двое женщин принимали Диане 35 по стандартной схеме (одна по поводу аменореи 2, другая по поводу кисты яичника) Прогестерон по поводу недостаточности лютеиновой фазы получали двое женщин. У двух из них получавших агонисты дофамина наступила беременность. Дисменорея наблюдалась у 4 пациенток (28,6%/31), терапия оказалась эффективна в 100% случаев. А также в период наблюдения и лечения прошли признаки мастодинии и нагрубания молочных желез. Кисты яичников были у 3 пациенток (9,7%/31), отмечен их регресс в 100% случаев в результате гормонального лечения L-тироксином и Диане 35 по схеме, у одной из них наступила беременность. В 1 группе ГПРЛ и СКГ комплексное лечение длилось до 6 месяцев.

У женщин с избыточной массой и с ожирением ИМТ составил более 25 - 30 кг/м², лечение начинали с нормализации обменных нарушений. Пациенткам по поводу избыточной массы тела были прописаны рациональное питание и спорт. Метформин по поводу избыточной массы тела и морбидного ожирения получали 6 женщин (19,4%/31) в течении 3 месяцев, из них беременность наступила у двух

женщин. У других женщин с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом беременность не наступила.

У пациентки с гипергонадотропной аменореей, гиперпролактинемией, субклиническим гипотиреозом, гипоплазией матки 1 ст., мультифолликулярными яичниками, менструальный цикл восстановился на фоне лечения L-тироксина, агонистом дофамина и КОК. У другой женщины с галактореей при нормопролактинемии, субклиническим гипотиреозом (щитовидная железа 2 ст. увеличения, объемом 22,9 мл), одни преждевременные роды в анамнезе и регулярный ановуляторный менструальный цикл. На фоне терапии L-тироксина отмечено восстановление овуляторного менструального цикла с последующим наступлением беременности. У женщины с гипогонадотропной аменореей, гиперпролактинемией и субклиническим гипотиреозом отмечено восстановление менструального цикла на фоне лечения L-тироксина, Достинексом и КОК.

4.3 Эффективность лечения во 2 группе бесплодных женщин (гиперпролактинемия при эутиреозе)

Во 2-й группе терапия проводилась препаратами группы агонистов дофамина (Бромкриптин, Достинекс по схеме) и препаратами йода (таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1. Эффективность лечения во 2-й клинической группе

M±m	2 группа, n=119		P
	до лечения	после лечения	
ПРЛ, мМЕ/л	773,3±39,1 (n=81)	530,8±11,6 (n=63)	<0,001 (Z =6,90)
ТТГ, мМЕ/л	1,5±0,1 (n=35)	1,5±0,1 (n=35)	>0,05 (Z =0)
ФСГ, мМЕ/л	5,3±0,3 (n=69)	5,4±0,3 (n=33)	=0,287 (Z =1,07)
ЛГ, мМЕ/л	5,8±0,4 (n=71)	5,7±0,3 (n=34)	=0,344 (Z =0,98)
V-ЩЖ,мл	22,1±0,2 (n=119)	19,3±0,1 (n=119)	<0,001 (Z =9,07)
ИМТ, кг/м ² у женщин с ожирением	21,8±0,5 (n=119)	19,6±0,3 (n=119)	<0,001 (Z =5,97)

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

По показаниям назначались КОКи, Метформин, антибактериальная терапия, противовирусная и витаминотерапия, рациональное питание и спорт, иммуномодуляторы, местное лечение, были получены следующие положительные результаты лечения: Анализ эффективности проведенной комплексной терапии показал снижение уровня пролактина во 2 группе в 1.5 раз ($p < 0,001$ ($Z = 6,90$)) и уменьшение среднего объема щитовидной железы, ($p < 0,001$ ($Z = 9,07$)).

С ИМТ ≥ 25 кг/м² во второй клинической группе наблюдалось 47 женщин из них с избыточной массой тела 76,6% (36/47) женщин, с морбидным ожирением 17% (8/47) случаев. ИМТ после лечения составил $22,0 \pm 0,4$ кг/м² (исходно $27,4 \pm 2,3$ кг/м², $p < 0,001$ ($Z = 5,97$)).

Беременность в группе наступила у 63,9% (76/119) женщин, длительность бесплодия колебалась от 1 до 21 года (в среднем $5,4 \pm 0,4$ лет). Из них в 43,4% (33/76) случаев беременность наступила у женщин с ожирением, в 56,6% (43/76) случаев у женщин без ожирения.

Нарушения менструального цикла были у 27,7% (33/119) женщин, из них в результате проведенного комплексного лечения, клиническая беременность наступила у 84,4% (28/33). Из 24 (20,2%/119) женщин с опсоменореей беременность наступила у 19 (79,2%/24), у 6 (5%/119) женщины с аменореей (первичной и вторичной гипогонадотропной) в 100% случаев.

У пациентов второй группы была установлена гипоплазия матки 1ст в 29 (24,4%/119) случаев, беременность наступила у 17 (58,6%/29) из них, р. Среди обследованных женщин 2 группы 24.4% (29/119) случаев составили женщины с гипоплазией матки 1-степени, клиническая беременность наступила в 44.8% (6/13) случаев.

Гормональное лечение получали 34% (37/119) женщин, из них беременность наступила у 73% (27/37) женщин. У 68,9% (82/119) женщины из этой группы использовалась комплексная терапия, в том числе препаратами йода и Метформином, из них беременность наступила у 32,9% (27/82) женщин.

Метформин по поводу морбидного ожирения получали 8 женщин из группы (6,7%/119), из них восстановился менструальный цикл, и наступила беременность у 50% (4/8) женщин.

Кисты яичников были обнаружены у 10,1% (12/119) женщин, из них двое были прооперированны, в 66,7% (8/12) случаев наблюдался положительный эффект от консервативного лечения и наступила беременность.

Нарушение менструальной функции наблюдалось у 27,7% (33/119) женщин 2 группы. Восстановление менструальной функции отмечено в 100% случаев, т. е. достигнут положительный эффект в результате проведенного лечения.

В 1 группе пациенток с регулярным ановуляторным ритмом менструального цикла терапия проводилась в течении 3-9 месяцев. Были достигнуты хорошие результаты, уменьшился объём щитовидной железы, снизился уровень ТТГ. У инфертильных женщин с гипоолигоменореей и аменореей длительность терапии составила 6-18 месяцев. Были достигнуты хорошие результаты в плане восстановления репродуктивной функции, средний уровень ТТГ в сыворотке крови снизился более чем в два раза по сравнению с данными до лечения.

Результаты. Настоящее научное исследование показало, что у инфертильных женщин с гиперпролактинемией в регионе йоддефицита удельный вес встречаемости эутиреоидного зоба (79,3%/150) выше по сравнению с субклиническим гипотиреозом (20,7%/150) ($p < 0,05$). В группе инфертильных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе объём щитовидной железы в среднем был равен $22,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$ и средний уровень ТТГ $6,9 \pm 0,8 \text{ мМЕ/л}$. В группе инфертильных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе объём щитовидной железы в среднем был равен $V = 22,1 \pm 0,2 \text{ см}^3$, средний уровень ТТГ в сыворотке крови составил $1,5 \pm 0,1 \text{ мМЕ/л}$ ($p < 0,05$). Установлена высокая частота первичного бесплодия у инфертильных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе, в 60,5% (72/119) случаев ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$) и вторичного бесплодия у инфертильных женщин в группе гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом, в 67,7% (21/31) случаев ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$). Диагностированы нарушения менструального цикла (НМЦ) с преобладанием

ановуляции в 84% (126/150) случаев. Средний уровень гормонов гипофиза в 1-й и 2-й группах составил: ПРЛ $749,0 \pm 113,1$ мМЕ/л и $773,3 \pm 39,1$ мМЕ/л, ФСТ $11,7 \pm 5,5$ МЕ/л и $5,3 \pm 0,3$ мМЕ/л, ЛГ $10,3 \pm 2,4$ МЕ/л и $5,7 \pm 0,3$ МЕ/л, соответственно. Выявлена высокая частота репродуктивных потерь в группе infertильных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе, в 77,8% (28/36) случаев, по сравнению с группой гиперпролактинемии при эутиреозе, в 42% (34/81), случаев ($p < 0,05$).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гиперпролактинемия при гинекологических заболеваниях достигает 11%-47% [31] случаев, при бесплодии – 20%-40% случаев и по некоторым данным доходит до 70% [5,39,37,126]. Гиперпролактинемия оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Прولاктин является единственным гормоном гипофиза не имеющим релизинг гормона для стимуляции его секреции. При любых экзо - и эндогенных воздействиях вызывающих гиперпролактинемию. Прولاктин прерывает гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, путем подавления секреции гонадотропин релизинг гормона (ГнРГ) из гипоталамуса, что в свою очередь снижает секрецию ФСГ и ЛГ из передней доли гипофиза, происходит блокада овуляции или недостаточность лютеиновой фазы. Гиперпролактинемия полиэтиологичное заболевание и возникают значительные трудности во время решения вопросов, возникающих при диагностике, дифференциальной диагностике, выборе тактики лечения. Гипотиреоз является одним из провоцирующих факторов развития гиперпролактинемии. В настоящее время достигнуты определённые успехи в изучении проблем, связанных с диагностикой гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза. Субклинический гипотиреоз распространенное состояние и к настоящему времени проведено мало исследований о целесообразности его лечения, и их результаты часто противоречат друг другу. Следовательно, каждый клинический случай требует индивидуального подхода, должны быть разработаны регионспецифичные (триместрспецифичные) диапазоны ТТГ. Заболевания щитовидной железы, особенно его субклинические формы в республике Таджикистан занимают первое место в структуре эндокринных заболеваний и чаще встречаются у женщин репродуктивного возраста, у которых в связи с лактацией и беременностью потребности в йоде увеличиваются. Учитывая данные факты, следует отметить, что коррекция дисфункции щитовидной железы у бесплодных женщин с гиперпролактинемией в нашей республике остается актуальной проблемой.

Функция щитовидной железы изменяется во время беременности в результате увеличения уровня тиреоидсвязывающего глобулина,

стимулирующего влияние ЧХГ на рецепторы тиреотропного гормона и увеличения потребности в гормонах щитовидной железы на периферии. Кроме того, гипотиреоидные нарушения достаточно распространены среди женщин репродуктивного возраста, и большинство из них оказывает значительное влияние на беременную женщину, эмбрион и новорождённого. Нарушения функции щитовидной железы могут быть обнаружены до беременности, и их своевременная коррекция помогает избежать осложнений. Изучение функции щитовидной железы, при гиперпролактинемии позволит сократить время диагностики, повысить эффективность лечения и мер профилактики бесплодия в йоддефицитном регионе.

Данное исследование проведено в отделении гинекологической эндокринологии НИИ АГ и П в период с 2014г. по 2018г. Было исследовано 150 бесплодных женщин с ГПРЛ в возрасте от 18–43 лет. Исследуемая группа бесплодных женщин с гиперпролактинемией и галактореей была разделена на следующие две группы с учетом уровня ТТГ более 2,5 мМЕ/л и менее 2,5 мМЕ/л. Работа проведена в три этапа. На первом этапе ретроспективно проанализированы истории болезней инфертильных женщин с гиперпролактинемией. На втором этапе проспективно обследованы 150 инфертильных женщин, у которых проведено клинко-гормональное обследование, в ходе которого верифицирована гиперпролактинемия и субклинический гипотиреоз. На третьем этапе проведена статистическая обработка полученных данных.

По обращаемости жительницы села превалировали над городскими жительницами и составили 73,3%. Установлена большая распространенность СКГ у жительниц села (21,8% (24/110) случаев), по сравнению с жительницами города (17,5% (7/40) случаев). Распространенность в порядке убывания имела следующий вид: ГБАО – 33,3% (1/2), Хатлонская область – 30,3% (10/33), Согдийская область – 22,2% (2/9), РРПП – 16,1% (10/62).

Гиперпролактинемический синдром у женщин с бесплодием в репродуктивном возрасте (средний возраст 28.6 ± 5.6 лет) в регионе йоддефицита в 100% наблюдений сопровождается диффузным увеличением щитовидной железы.

В нашем исследовании эутиреоидный зоб установлен в 79,3% (119/150), субклинический гипотиреоз в 20,7% (31/150). В 1 группе больных объем щитовидной железы был $22,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$ и уровень ТТГ $6,9 \pm 0,8 \text{ мМЕ/л}$, в группе больных с гиперпролактинемией и эутиреозом $V=22,1 \pm 0,2 \text{ см}^3$, ТТГ $1,5 \pm 0,1 \text{ мМЕ/л}$.

Установлены специфические симптомы гиперпролактинемии, частота и выраженность которых не коррелирует с уровнем пролактина: галакторея, бесплодие первичное и вторичное, нарушения менструального цикла, репродуктивные потери, симптомы со стороны центральной нервной системы.

Галакторея в нашем исследовании составила 93,3% (140/150) случаев и в большинстве была представлена галактореей 1 степени (90,7% случаев - 127/140). В 87%/150 случаев гиперпролактинемия сопровождается галактореей, в 23%/150 случаев обнаружена при нормопролактинемии. Классический симптомокомплекс аменорея-галакторея отмечен у 6,7% (10/150) женщин исследуемой группы, в структуре галакторея при аменорее I в 1,3% (2/150) случаев, при аменорее II в 5,3% (8/150) случаев. Из них 2 случая аменореи-галактореи отмечены при нормопролактинемии. У женщин контрольной группы галакторея не обнаружена. В нашем исследовании гиперпролактинемия при субклиническом гипотиреозе обнаружена в 73,7%/31 случаев. В 26,3%/31 случаев субклинического гипотиреоза установлена нормопролактинемическая галакторея.

В 3/31 случаев субклинический гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита галакторея при нормопролактинемии сохранилась и беременность не наступила, возможно бесплодие в этих случаях обусловлено нарушениями в иммунной системе.

Бесплодие первичное в 1,9 раза чаще диагностировано в группе женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе (60,5% случаев - 72/119) по сравнению с группой женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе 32,3% (10/31) случаев, ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$). Бесплодие вторичное в 1,7 раза чаще встречалось в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе 67,7% (21/31) случаев по сравнению с группой

женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе 39,5% (47/119) случаев, ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$).

Индекс массы тела женщин контрольной группы в среднем составил $22,8 \pm 0,3$ кг/м². Анализ индекса массы тела больных с гиперпролактинемией позволил нам распределить обследованных пациенток на два фенотипа:

1. С ожирением, в эту подгруппу вошли пациентки с ожирением I-II-III степени с ИМТ ≥ 25 кг/м², составили 40,7% случаев (61/150). Индекс массы тела у больных в среднем составил $27,6 \pm 0,3$ кг/м² и превысило в 1,2 раз аналогичный показатель контрольной группы ($p > 0,05$). Из них в 1,1 раза чаще в 1 группе (45,2% (14/31)) по сравнению со 2 группой (39,5% (47/119)), $p > 0,05$.

2. С нормальной массой тела (ИМТ < 25 кг/м²), составили 59,3% случаев (89/150). Из них 54,8% в группе с сочетанной эндокринопатией (17/31) и 60,5% в группе гиперпролактинемии при эутиреозе (72/119), $p > 0,05$.

В связи с наличием или отсутствием ожирения, первичное бесплодие в 1,4 раза чаще диагностировано в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией без избыточного веса (61,8% случаев - 55/89), по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией при наличии избыточного веса (44,3% случаев - 27/61), ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,49$). Вторичное бесплодие в 1,5 раза чаще диагностировано в группе женщин с гиперпролактинемией при ожирении (55,7% случаев - 34/61), по сравнению с группой женщин с гиперпролактинемией без ожирения (38,2% случаев - 34/89), ($p < 0,05$; $\chi^2 = 4,49$).

Диагностированы нарушения менструального цикла (НМЦ) с преобладанием ановуляции в 84% (126/150) случаев. Опсоменорея в 2 раза чаще диагностирована в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе в 19,3% (23/119) случаев по сравнению с группой бесплодных женщин с гиперпролактинемией и субклиническим гипотиреозом в 9,7% (3/31) случаев ($p < 0,05$). В группе женщин с гиперпролактинемией при ожирении опсоменорея диагностирована в 2 раза чаще по сравнению с группой без ожирения ($p < 0,05$). Аменорея I диагностирована в 1,3% (2/150) случаев в группе инфертильных

женщин с ГПРЛ при эутиреозе. Аменорея II диагностирована в 5,3% (8/150) случаев, в 2,3 раза чаще у инфертильных женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе (9,7% случаев - 3/31) по сравнению с группой при эутиреозе в (4,2% случаев - 5/119), ($p < 0,05$). А также в 4,9 раза чаще в группе инфертильных женщин с гиперпролактинемией без ожирения по сравнению с группой при ожирении ($p < 0,05$). Средний уровень гормонов гипофиза при гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом и при гиперпролактинемии с эутиреозом составил: ПРЛ $749,0 \pm 113,1$ мМЕ/л и $773,3 \pm 39,1$ мМЕ/л, ФСГ $11,7 \pm 5,5$ МЕ/л и $5,3 \pm 0,3$ мМЕ/л, ЛГ $10,3 \pm 2,4$ МЕ/л и $5,8 \pm 0,4$ МЕ/л соответственно. Выявлена высокая частота репродуктивных потерь в группе больных при гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом (77,8% случаев - 28/36), в сравнении со 2-й группой пациенток в 42% (34/81), случаев $p < 0,05$.

По данным М.А. Пирматовой [34], средний базальный уровень пролактина при гиперпролактинемии неопухолевого генеза составил $829,4 \pm 70,6$ мМЕ/л, в нашем исследовании получены близкие значения ($768,7 \pm 38$ мМЕ/л), а также, по данным Яворской $957 \pm 70,3$ мМЕ/л. [56].

По нашим данным гиперпролактинемия в 87% случаев сопровождается галактореей, что также показано данными Ugwa [64], согласно которым гиперпролактинемия в 67% случаев сопровождается галактореей.

Для пролактина и тиреотропного гормона молочные железы также являются органом-мишенью [78]. Согласно последним исследованиям недиагностированная гиперпролактинемия и тиреоидная патология в 30% случаев приводят к изменениям репродуктивного статуса. А также в различных научных исследованиях приводятся большая частота встречаемости патологии щитовидной железы (до 50% и более) у больных с мастопатией [6, 81]. В нашем исследовании структура молочных желез была оценена ультразвуковым методом. В структуре изменений молочных желез выявлены фиброаденома молочных желез, мастопатия, мастодиния, нагрубание молочных желез. У 4% (6/150) женщин исследуемой группы диагностирована мастопатия молочных желез.

По данным Ibrahim A. Abdelazim et al. риск самопроизвольного выкидыша удваивался при ТТГ $>2,5$ мМЕ / л в первом триместре, женщины с индексом массы тела ≥ 25 кг / м² имеют повышенный риск выкидыша по сравнению с женщинами с ИМТ <25 кг / м² [131]. В нашем исследовании также установлена высокая частота репродуктивных потерь (77,8%) при гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом у женщин с вторичным бесплодием. По данным Яворской [56] у женщин с субклиническим гипотиреозом репродуктивные потери составили 60%. Следовательно, субклинический гипотиреоз отягощает течение гиперпролактинемии или является провоцирующим фактором развития гиперпролактинемии. Однако согласно публикациям других ученых [159, 174] не обнаружена связь между субклиническим гипотиреозом и потерей беременности или преждевременными родами среди исследуемых женщин, пытающихся забеременеть.

По данным научного исследования Яворской [56], в 36,7% случаев обнаружены ановуляторные регулярные менструальные циклы и взаимосвязь пролактина с другими гонадотропными и периферическими гормонами не установлена. В нашем исследовании ановуляторный регулярный менструальный цикл составил 84% (126/150) случаев, и обнаружена прямая коррелятивная зависимость между пролактином и Т₄ и обратная между ТТГ и Т₄. Восстановился овуляторный менструальный цикл в 77,8% (98/126) случаев.

Менструальная функция восстановилась у 98 (77,8%) пациенток, длительность комплексной терапии составила от 9 до 12 мес.

Для лечения гиперпролактинемического синдрома при субклиническом гипотиреозе используются тиреоидные препараты. Остается актуальным вопрос, о целесообразности назначения дофаминомиметиков - достинекса и бромкриптина в комплексной терапии.

По результатам проведенной комплексной терапии установлена эффективность, проведенной терапии как в группе бесплодных женщин с сочетанной эндокринопатией, так и в группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе. В результате лечения L-тироксином и

препаратами йода отмечается уменьшение размеров щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. Какие-либо специальные методы обследования для назначения препаратов йода не обязательны, поскольку физиологические дозы йода (200мкг) не обладают негативным действием на организм. Йодная профилактика физиологическими дозами йода проводилась индивидуально при аутоиммунном тиреоидите без нарушения функции щитовидной железы также.

Гипофункция щитовидной железы при гиперпролактинемии отягощает ее течение. Выявлена высокая частота вторичного бесплодия ($p < 0,01$; $\chi^2 = 7,92$), нарушений менструального цикла, репродуктивных потерь. Обнаружена положительная корреляция между пролактином и гормонами щитовидной железы, гонадотропными и половыми гормонами. Следовательно, при диагностике причин бесплодия супружеских пар обследование функции щитовидной железы является обязательным.

Таким образом, своевременная медикаментозная терапия гиперпролактинемии в зависимости от функционального состояния щитовидной железы, агонистами дофамина, препаратами гормона щитовидной железы, препаратами йода, направленная на восстановление нормальных значений уровня пролактина в сыворотке крови, восстановление овуляторных менструальных циклов и фертильности пациентов высокоэффективна.

Прием L-тироксина приводит к нормализации уровня пролактина и тиреотропного гормона, а также к уменьшению размеров гипофиза [176]. Следовательно, важным этапом является обнаружение нарушений функционального состояния щитовидной железы и его возможной связи с гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста. Таким образом у женщин, планирующих беременность, а также у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности терапия субклинического гипотиреоза не вызывает сомнений [104, 162].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизированный алгоритм диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии, предполагает этиопатогенетический и индивидуальный подход к пациентам с бесплодием и эндокринопатиями. Выбор препарата, доза и длительность приема определялись с учетом исходного уровня пролактина, причины гиперпролактинемии, степени нарушения репродуктивной системы, наличия избыточной массы, длительности основного заболевания и других клинических ситуаций и поставленных клинических задач. Длительность заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы и йодистыми препаратами подбиралась индивидуально с подбором адекватных доз тиреоидных препаратов, обеспечивающих нормализацию уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.

Основные научные результаты диссертации

1. Определен высокий удельный вес эутиреоидного зоба (79,3%) по сравнению с субклиническим гипотиреозом (в 20,7%), ($p=0,00005$ ($\chi^2 =103,2$)-) у инфертильных женщин в регионе йоддефицита [5-А,6-А].
2. У обследованных женщин с эутиреозом и субклиническим гипотиреозом бесплодие обусловлено гиперпролактинемией и преобладанием ановуляции в 90,3% при сочетании гиперпролактинемии с субклиническим гипотиреозом, в 82,4% с эутиреозом, ($p>0,05$) [5-А,6-А].
3. У инфертильных женщин с гиперпролактинемией при эутиреозе частота первичного бесплодия составляет 60,5%, вторичного - 39,5% случаев; при субклиническом гипотиреозе - 32,3% и 67,7% соответственно ($p<0,01$) [5-А,].
4. При субклиническом гипотиреозе выявлена прямая корреляция между уровнями ПРЛ и связанного T_4 ($r=0,89$), ТТГ и T_3 ($r=0,85$); обратная корреляция – между ПРЛ и T_3 ($r=-0,66$), между ТТГ и T_4 связанным($r=-0,37$). При диффузном эутиреоидном зобе - прямая корреляция между ПРЛ и T_4 св., ($r=0,82$); обратная - ТТГ с T_4 св. и T_3 ($r=-0,40$; $r=-0,33$) [5-А].
5. Использование оптимизированного алгоритма диагностики и лечения бесплодия у женщин с гиперпролактинемией и субклиническим гипотиреозом выявило: снижение среднего уровня ПРЛ в 1,5 раз ($p=0,001$ ($Z=3,29$)); ТТГ в 2,9

раз ($p < 0,001$ ($Z = 4,86$)); ФСГ в 1,2 раза ($p = 0,018$ ($Z = 2,37$)); ЛГ в 2,3 раза ($p = 0,018$ ($Z = 2,37$)); среднего объема ЩЖ в 1,2 раза ($p < 0,001$ ($Z = 4,86$)); ИМТ у женщин с избыточной массой тела в 1,5 раза ($p < 0,001$ ($Z = 3,30$)) [6-A].

6. Оптимизированный алгоритм диагностики и лечения бесплодия у женщин с гиперпролактинемией и диффузным эутиреоидным зобом обусловил эффективное снижение уровня пролактина в 1.5 раз ($p < 0,001$ ($Z = 6,90$)); уменьшение среднего объема щитовидной железы ($p < 0,001$ ($Z = 9,07$)); ИМТ $22,0 \pm 0,4$ кг/м² (исходно $27,4 \pm 2,3$ кг/м²; $p < 0,001$ ($Z = 5,97$)) [6-A].

7. У инфертильных женщин с гиперпролактинемией и патологией щитовидной железы овуляторный менструальный цикл восстановлен в 77,0%. Фертильность у женщин с гиперпролактинемией при эутиреоидном зобе восстановлена у 63,9%, что статистически значительно выше чем при субклиническом гипотиреозе (45,2% случаев), $p < 0,05$. [6-A].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При длительных нарушениях менструального цикла и бесплодии в йоддефицитном регионе, необходимо изучение уровня ПРЛ, ТТГ, Т₄ и АТ-ТПО для адекватной диагностики патологии и подбора патогенетической терапии.

2. Эффективность лечения следует оценить по восстановлению двухфазного менструального цикла, прекращению галактореи, наступлению беременности, снижению репродуктивных потерь.

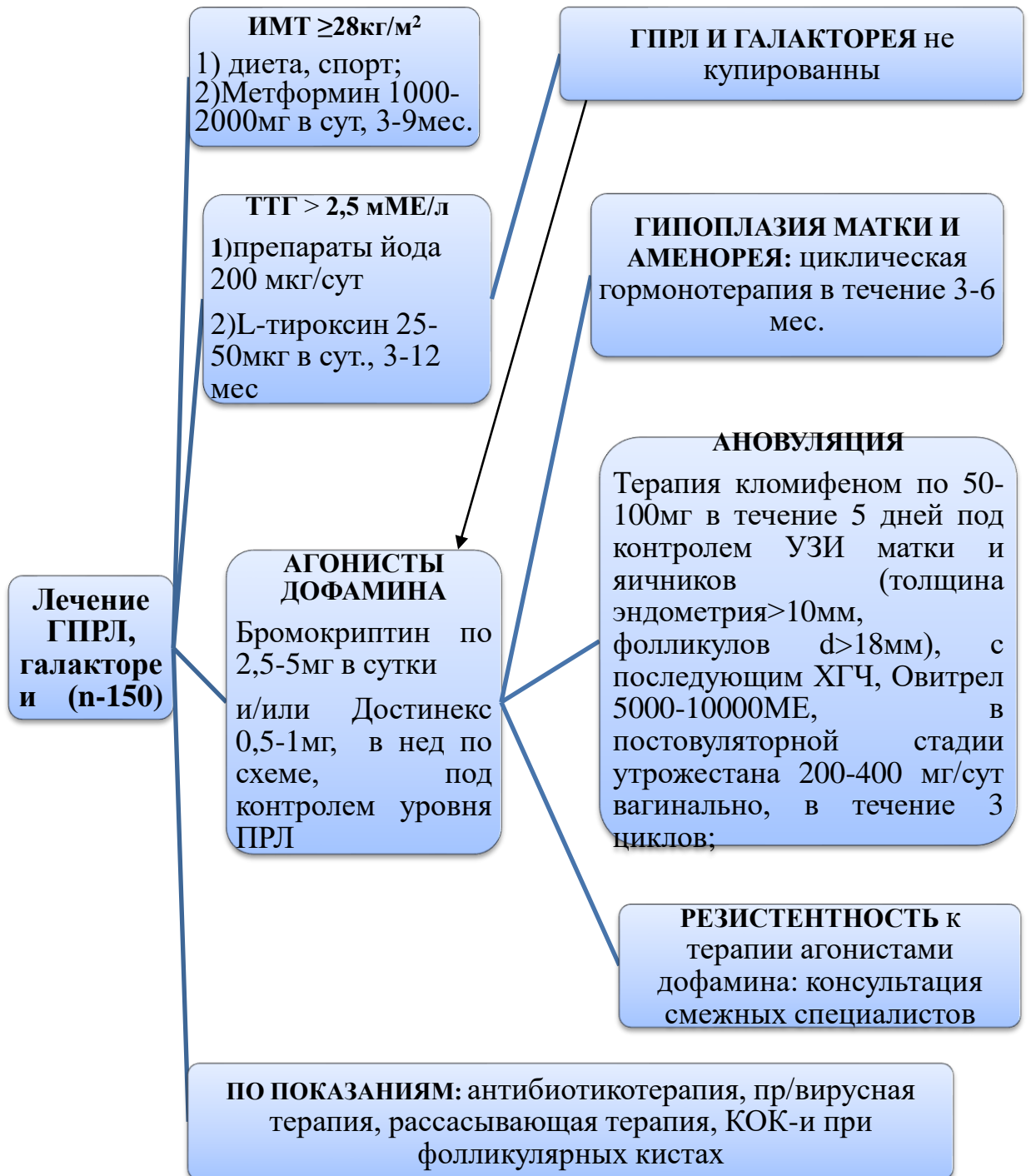
3. У женщин с АИТ при уровне ТТГ более 2,5 мЕд/л заместительная терапия L-тироксином, из расчета 1,6 мкг/кг эффективна. Последующий контроль уровней ТТГ и Т₄ показан каждые 6-8 недель.

4. Индивидуальная йодная профилактика физиологическими дозами препаратов йода при АИТ без нарушения функции щитовидной железы не является противопоказанием

5. Положительный эффект применения L-тироксина, при сочетанной эндокринопатии и Метформина, при коррекции гормональных дисфункций.

Алгоритм диагностики ГПРЛ у женщин с бесплодием в регионе йоддефицита

Алгоритм терапии ГПРЛ и галактореи у infertильных женщин в регионе йоддефицита



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- [1.] Абдулхабирова Ф.М. Современные методы диагностики и лечения синдрома гипотиреоза. / Ф.М. Абдулхабирова, М.Б. Бабарина // Трудный пациент. – 2014. – С.42-47.
- [2.] Анварова Ш.С. К вопросу о диагностике остеопенического синдрома у больных с гиперпролактинемией / Ш.С. Анварова, М.А. Пирматова // Остеопороз и остеопатии. – 2016. – № 2. – С. 56-57.
- [3.] Ахундова Н.Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии. / Н.Э. Ахундова // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10. — Вып. 5. — С. 7-17.
- [4.] Бобрик М.И. Новости практической эндокринологии по итогам конгресса Европейского эндокринологического общества 2016. / М.И. Бобрик, И. В. Сидорова // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – Т. 79, № 7. – С. 29-32.
- [5.] Высоцкая И.В. Влияние повышения уровня пролактина на развитие гиперпластических процессов молочных желез и возможности их медикаментозной коррекции. / И.В. Высоцкая, Т.И. Дэпюи, В.П. Летягин // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. — 2016 — Т. 16, № 3. — С. 29-36.
- [6.] Высоцкая И.В. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. / И.В. Высоцкая [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2016. — № 3. — С. 43-52.
- [7.] Гаврилова Т.А. Вторичный гипотиреоз: современные подходы к диагностике и лечению / Т.А. Гаврилова, Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Медицинский совет. — 2017. — № 3. — С. 64-67.
- [8.] Герасимов Г.А. De Gustibus о рекомендациях ВОЗ, обогащение пищевой соли йодом для профилактики заболеваний, вызванных дефицитом йода. / Г.А.

Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2014. — Vol. 10. — № 4. — С. 5-8.

[9.] Гиперпролактинемия. Клинические рекомендации -2016 / Е.Н. Андреева [и др.] // Российская ассоциация эндокринологов. М., – 2016. – 28с.

[10.] Губанова Г.В. Гипотиреоз в общей врачебной практике: современный взгляд на проблему. / Г.В. Губанова, Ю.Н. Беляева, Г.Н. Шеметова. // Земский врач. — 2015. — Т. 27, № 3. — С. 12-15.

[11.] Давудова А.Г. Значение оценки критериев недостаточности лютеиновой фазы у пациенток с эндокринными формами бесплодия. / А.Г. Давудова. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2015. — № 2. — С. 24-30.

[12.] Дубенко О.Д. Состояние щитовидной железы и молочных желез у женщин с вторичным бесплодием и ранними репродуктивными потерями в анамнезе. / О.Д. Дубенко // Международный эндокринологический журнал — 2015. — Т. 65, № 1. — С.109-115.

[13.] Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе. / М.М. Есина // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2017. — Т. 2, № 4. — С. 77-83.

[14.] Жабина У.В. Бесплодие у женщин в регионе с дефицитом йода. / У.В. Жабина // Успехи Современного Естествознания — 2014 — №6 — С. 35-36.

[15.] Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения / Л.В. Никонова [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2016. – №1 (53). – С. 82-87.

[16.] Зайдиева Я.З. Разбор клинических случаев лечения женщин, больных различными типами гиперпролактинемии. / Я.З Зайдиева, О.С. Горенкова, Е.В. Кручинина // Медицинский совет. — 2016. — № 5. — С. 136-141.

[17.] Захаренкова Т.Н. Менструальный цикл. Нарушения менструального цикла: учеб.-метод. пособие для студентов 5–6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей-интернов, клинических ординаторов, слушателей факультета повышения квалификации / Т. Н. Захаренкова, Е. Л. Лашкевич, Е. А. Эйныш. — Гомель : ГомГМУ, 2017. — 48 с.

- [18.] Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций / Ю.В Ковалева // Росс. вестник акушера-гинекол. — 2014. — № 2. — С. 43-51.
- [19.] Колотилова О.И. Дофаминергическая система мозга. / О.И. Колотилова, И.И. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, И.В. Черетаев. // Вестник Брянского государственного университета. — 2014. — № 4. — С. 97-106.
- [20.] Кубанова А.А. Клинические особенности у пациентов с различными вариантами синдрома гиперпролактинемии. / А.А. Кубанова, И.А. Иловайская, З.С. Каитова. // Здоровье и образование в XXI веке. — 2015. — Т. 17, № 2. — С. 27-30.
- [21.] Лечение морбидного ожирения у взрослых. / И.И. Дедов [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 1. — С.53-70. doi: 10.14341/ОМЕТ2018153-70.
- [22.] Литвиненко А.А. Синдром гиперпролактинемии у больных с дисгормональными изменениями молочных желез. / А.А. Литвиненко, С.Г. Бугайцов // Vismormed. – 2014. – С. 12 – 18.
- [23.] Лукаш Е.Е. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. / Е.Е. Лукаш, Х. Джамал. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 84-87.
- [24.] Луценко Л.А. Патология щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста: преконцепционная подготовка и тактика ведения во время беременности. / Л.А. Луценко // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 66, № 2. – С. 111-116.
- [25.] Мирахмедова М.А. Распространённость йоддефицитных заболеваний среди населения республики Таджикистан. / М.А Мирахмедова, С.Д. Касымова, Ф.Б. Музаффаров. // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Д., 2019. – С.253-254.
- [26.] Мовсесян М.Х. Взаимоотношения антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину с системой хорионического гонадотропина человека и их роль в невынашивании беременности. / М.Х. Мовсесян, А.О. Торосян // Архив

- акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 131-136.
- [27.] Моргунова Т.Б. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. / Т.Б. Моргунова, В.В. Фадеев // Журнал медицинский совет. – 2016. – С. 79-81.
- [28.] Мустафин Ч.Н. Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром. / Ч.Н. Мустафин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 44-49.
- [29.] Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция) / Т.А. Назаренко // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2015. – № 3. – С. 81-85.
- [30.] Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики / Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 2, № 13. – С. 14-18.
- [31.] Овсянникова Т.В. Дифференциальная диагностика и лечение бесплодия при гиперпролактинемии. / Т.В. Овсянникова // Гинекология. – 2014. – № 2. – С. 34-37.
- [32.] Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. Часть I: определение, диагностика. / С.В. Недогода [и др.] // Амбулаторный прием. – 2016. – Т. 2, № 1 (4). – С. 21-32.
- [33.] Петров Ю.А. Гипофункция щитовидной железы и беременность. / Ю.А. Петров, А.Е. Блесманович, А.Г. Алехина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27890> (дата обращения: 11.07.2019).
- [34.] Пирматова М.А. О некоторых изменениях костной ткани и печени у больных с гиперпролактинемией. / М.А. Пирматова // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний». – Д., 2019. – С.310-311.
- [35.] Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы / Н.М. Платонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 12-21.
- [36.] Радзинский В.Е. Молочные железы и Гинекологические болезни: от

общности патогенетических воззрений к практическим решениям. Возможности оздоровления женщин с сочетанием миомы матки и доброкачественных дисплазий молочных желез / В.Е. Радзинский [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 104-109.

[37.] Радынова С.Б. Исследование функции щитовидной железы у пациенток с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез / С.Б. Радынова, А.А. Цыряпкина // Medicus. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 40-42.

[38.] Рустамова М.С. Планирование гестационного процесса у женщин с невынашиванием беременности / М.С. Рустамова // Вестник академии медицинских наук. – 2012. – Т. , № . – С. 52-58.

[39.] Рыкова О.В. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии / О.В. Рыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №4 (68). – С. 55-58.

[40.] Свиридонова М.А. Дефицит йода, формирование и развитие организма / М.А. Свиридонова // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – Т. 10, №1. – С. 9-20.

[41.] Себко Т.В. Гиперпролактинемия / Т.В. Себко, Л.А. Хейдар, С.С. Конеева // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 250-259.

[42.] Синдром гиперпролактинемии. Часть I. Этиология. Патогенез. Клиника / Л.В. Никонова [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 12-17.

[43.] Синдром гиперпролактинемии. Часть II. Современные критерии диагностики и лечения / Л.В. Никонова [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016 – № 4 (56). – С. 36-42.

[44.] Современные представления о факторах риска фиброзно-кистозной болезни молочной железы. / В.А. Одинцов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5.

[45.] Соснова Е.А. Гиперпролактинемический синдром. / Е.А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 1, № 4. – С. 4-14. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-4-14>.

- [46.] Сутурина Л.В. Бесплодие и гиперпролактинемия: патогенетическая роль некоторых токсических элементов / Л.В. Сутурина, Л.Н. Попова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014 – № 1. – С. 9-12.
- [47.] Татарчук Т.Ф. Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2015. – Т. 91, № 5. – 8с.
- [48.] Трошина Е.А. Диффузный эутиреоидный зоб. Алгоритмы лечения и профилактика препаратами йода / Е.А. Трошина // *Проблемы эндокринологии*. – 2014. – № 5. – С. 49-56.
- [49.] Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения / И.И. Дедов [и др.] // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2016. – №2/1. – Т.99. – С6.
- [50.] Хегай О.А. Особенности гипофизарно-яичниковой системы при аутоиммунном тиреоидите у пациенток с нарушением репродуктивной функции / О.А. Хегай // *Молодой ученый*. – 2014. – №18. – С. 175-178.
- [51.] Ходжамуродова Д.А. Синдром поликистозных яичников и бесплодие в регионе йодной недостаточности (обзор литературы) / Д.А. Ходжамуродова, С.С. Хайридинова, С.И. Косимова // *Известия академии наук республики Таджикистан отделение биологических и медицинских наук*. – 2015. – Т. 191, № 3. – С. 56-62.
- [52.] Цубанова Н.А. Гиперпролактинемия и гипопрогестеронемия. Пути оптимизации фармакотерапии / Н.А. Цубанова // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2018. – Т. 8, № 4. – С.618-631.
- [53.] Эндокринные нарушения при наличии кисты кармана Ратке: представление клинического случая. / С.Ю. Воротникова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — 2016. — Т.13. — № 4. — С.44-47. doi: 10.14341/ОМЕТ2016445-48
- [54.] Эффективность и безопасность каберголина в лечении гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков / О.А. Юнилайнен [и др.] // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. — 2015. — № 3. — С. 41-51.
- [55.] Юнусов А.А. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин / А.А. Юнусов // *Международный*

эндокринологический журнал. — 2014. — Т. 64, № 8. — С. 100-106.

[56.] Яворская С.Д. Гиперпролактинемия и бесплодие: диагностика, результаты лечения для матери и ребёнка: дисс. ... доктора мед. наук / С. Д. Яворская – Барнаул, 2014.- 248с.

[57.] A New Method of Using Polyethylene Glycol (PEG) Precipitation of Macroprolactin to Detect Genuine Hyperprolactinemia / Y. Chen [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis banner. – 2016. – №30. – P. 1169-1174.

[58.] Abrahem N.N. Synergism of hypothyroidism and hyperprolactinemia to impact on efficiency of menstrual cycle and ovulatory status / N.N. Abrahem, S.H. Dreij, M.S. Al-Deresawi // Eduj. – 2017. – P. 661-670.

[59.] Abu Hashim H. Combined metformin-clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Abu Hashim, O. Foda, E. Ghayaty // 2015 May 12. doi: 10.1111/aogs.12673. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25965123>

[60.] Akram F.H. The importance of thyroid Function for female Reproduction. / F.H. Akram // Thesis for licentiate degree. Karolinska institutet danderyds hospital, Sweden Stockholm. – 2019. – 45p.

[61.] Ambrosi J.G. Relevance of body composition analysis. 16th European Congress of Endocrinology 2014, Wrocław, Poland / J.G. Ambrosi // Endocrine Abstracts. – 2014. – V. 35. – S5.2.

[62.] American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome -part 2 / N.F. Goodman [et al.] // Endocrine Practice. – 2015. – V. 12, № 21. – P. 1415–1426. doi: 10.4158/ep15748.dscpt2

[63.] American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology disease state clinical review: clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia / S.L. Samson [et al.] // Endocrine Practice. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1427-1435.

- [64.] An assessment of serum prolactin levels among infertile women with galactorrhea attending a gynecological clinic North-West Nigeria / E.A Ugwa [et al.] // Niger Med J. – 2016. – V. 57. – P. 178-81
- [65.] An investigation of the association between the level of prolactin in serum and type II diabetes / N. Manshaei [et al.] // Diabetes Metab Syndr. – 2018. – 17. pii: S1871-4021(18)30264-9. doi: 10.1016/j. dsx.2018.07.007
- [66.] Andersen M. Metabolic Syndrome in Hyperprolactinemia / M. Andersen, D. Glintborg // Front Horm Res. – 2018. – № 49. – P. 29–47.
- [67.] Andreeva P. Thyroid gland and fertility / P. Andreeva // Akush Ginekol (Sofiiia). – 2014. – V. 7, № 53. – P.18-23. [Article in Bulgarian].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675618>
- [68.] Ansari M.S. Primary Hypothyroidism with Markedly High Prolactin. / M.S Ansari, M.H Almalki // Front Endocrinol (Lausanne). – 2016. – 7:35. Published 2016 Apr 26. doi:10.3389/fendo.2016.00035
- [69.] Anti-Müllerian hormone as a marker of premature ovarian aging in autoimmune thyroid disease / F. Saglam [et al.] // Journal Gynecological Endocrinology. – 2015. – Vol. 31, Issue 2. – P. 165-168.
- [70.] Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity / F. Magri [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – V. 13, issue 106.
- [71.] Assessment of thyroid functions test among hyperprolactinemic Sudanese infertile females / K.A. Ahmed [et al.] // Health Science Journal. – 2016. – V. 10, № 6.:477. – P. 1-7.
- [72.] Association of thyroid disorders in females with primary infertility attending a tertiary-care hospital in northeast India / C. Nath [et al.] // Int J Med Sci Public Health. – 2016. – P. 5 (Online First).
- [73.] Association of Thyroid Profile and Prolactin Level in patient with Secondary Amenorrhea / S. Shrestha [et al.] // Malaysian Journal of Medical Sciences. – 2016. – V. 5, № 23. – P. 51–56. doi:10.21315/mjms2016.23.5.7
- [74.] Auriemma R.S. The effects of hyperprolactinemia and its control on metabolic

diseases. / R.S. Auriemma, D. De Alcubierre, R. Pirchio // *Expert Rev Endocrinol Metab.* – 2018. – V. 2, № 13. – P. 99-106.

[75.] Autoimmune hypothyroidism is three times more frequent in female prolactinoma patients compared to healthy women: data from a cross-sectional case-control study / A. Elenkova [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – V. 3, № 57. – P. 486–493. doi:10.1007/s12020-017-1372-8

[76.] Azim S. Subclinical hypothyroidism: When to treat / S. Azim, C. Nasr // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* – 2019. – V. 2, № 86. – P. 101-110.

[77.] Bhansali A. Hypothyroidism. *Clinical Rounds in Endocrinology* / A. Bhansali, Y. Gogate – Springer. 2015. New Delhi- 476 p.

[78.] Bioactive prolactin levels and risk of breast cancer: a nested case-control study / S.S. Tworoger [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2015. – V. 1, № 24. – P. 73–80. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0896

[79.] Casey B. Thyroid screening in pregnancy / B. Casey, M. Veciana // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – V. 211, № 4. – P. 351-354.

[80.] Chafik A. Hyperprolactinemia: unusual association between peripheral hypothyroidism and microprolactinoma / A. Chafik, G. El Mghari, N. El Ansari // *Pan African medical journal.* – 2016. – P. 24-42. doi:10.11604/pajm.2016.24.41.8537.

[81.] Chan S. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy / S. Chan, K. Boelaert // *Clinical Endocrinology.* – 2014. – V. 3, № 82. – P. 313–326. doi:10.1111/cen.12605

[82.] Chen H. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history / H. Chen, J. Fu, W. Huang // *Cochrane Database of Systematic Reviews* – 2016. – Issue 7. Art. No.: CD008883. DOI: 10.1002/14651858.CD008883.pub2

[83.] Circulating prolactin and in situ breast cancer risk in the European EPIC cohort: a case-control study / K. Tikik [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2015. – V. 1, № 17:49. Published 2015 Mar 31. doi:10.1186/s13058-015-0563-6.

[84.] Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a

- population-based study / T. Wang [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – V.36. – P. 1974-1980
- [85.] Circulating prolactin concentrations and risk of type 2 diabetes in US women / J. Li [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – V. 61, issue 12. – P. 2549-2560.
- [86.] Coexistence of macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia in women with oligo-/amenorrhoea is associated with high risk of pituitary adenomas / K.C. Lewandowski [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2014. – V.30, issue 5. – P. 385-387. DOI: [10.3109/09513590.2014.887672](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.887672)
- [87.] Comparative analysis of thyroid function parameters in pregnant women / F. Ren [et al.] // *Biomedical reports*. – 2017. – Vol. 7, issue 5. – P. 455-459. doi:10.3892/br.2017.992
- [88.] Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy / A. Amouzegar [et al.] // *Hormones*. – 2014. – V. 3, № 13. – P. 307-313.
- [89.] Complication and management of hypothyroidism -a review / M. Abid. [et al.] // *Indian Journal of Drugs*. – 2016. – V. 2, №4. – P. 42-56.
- [90.] Correlation of prolactin and thyroid disorders in infertile women / Sharma P. [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. – 2017. – V. 2, № 6. – P. 649-653.
- [91.] Crujeiras A.B. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge / A.B. Crujeiras, F.F. Casanueva // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – V. 5, № 34. – P. 123- 136.
- [92.] Devi Y.S. Reproductive actions of prolactin mediated through short and long receptor isoforms / Y.S. Devi, J. Halperin // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2014. – V. 382. – P. 400–410.
- [93.] Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / S. Melmed. [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – V. 96, Issue 2. – P. 273-288.
- [94.] Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones / S. Saran [et al.] // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2016. – Vol. 20. – Page 108-113.
- [95.] Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro

fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials / M. Rao [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2018. – V. 1, № 16. – 9 p. doi:10.1186/s12958-018-0410-6

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114670>

[96.] Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: a meta-analysis / H. He [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2016. – № 55. – P. 159–65.

[97.] Etiology and Risk Factors Associated with Infertility / A. Moridi [et al.] // *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. – 2019. – V. 7, No. 3. – P. 346–353.

[98.] European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism / L. Persani [et al.] // *Eur Thyroid J* – 2018. – V. 7. – P. 225–237

[99.] Evaluation of ovarian reserve in women with overt or subclinical hypothyroidism / F.K. Kucukler [et al.] // *Arch Med Sci*. – 2018. – V. 14, issue 3. – P.521–526. doi:10.5114/aoms.2016.58621

[100.] Evaluation of serum prolactin level in patients of subclinical and overt hypothyroidism / P. Goel [et al] // *J Clin Diagn Res*. – 2015. – V. 1, № 9. – P. 15-17. doi:10.7860/JCDR/2015/9982.5443.

[101.] Fourman L.T. Neuroendocrine Causes of Amenorrhea—An Update / L.T. Fourman, P.K. Fazeli // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2015. – V. 3, № 100. – P. 812–824

[102.] Ghangale S. Study of thyroid profile and prolactin in infertile women: A case control study / S. Ghangale, A. Sonare, S. Jadhao // *Indian journal of applied research*. – 2018. – V. 8, Issue 9. – P. 25-27.

[103.] Gorvin C.M. The prolactin receptor: Diverse and emerging roles in pathophysiology / C.M. Gorvin // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. – 2015. – V. 2, Issue 3. – P. 85-91.

[104.] Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas [et al.] // *Thyroid*. – 2014. – V. 12, № 24. – P. 1670–1751.

- [105.] Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum / E.K. Alexander [et al.] // *THYROID*. – 2017. – V. 27. – P. 315-406. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
- [106.] Hattori N. A possible cause of the variable detectability of macroprolactin by different immunoassay systems / N. Hattori, K. Aisaka, A. Shimatsu // *Clin Chem Lab Med*. – 2016. – V.4, № 54. – P. 603–608. DOI 10.1515/cclm-2015-0484.
- [107.] Hennessey J.V. Prevalence of subclinical hypothyroidism / J.V. Hennessey, R. Espaillet // *Int J Clin Pract*. – 2015. – V. 7, № 69. – P. 771–782.
- [108.] Hyperplasie hypophysaire secondaire à une hypothyroïdie périphérique / M. Ammar [et al.] // *La Revue de Médecine Interne*. – 2017. – V. 12, № 38. – P. 844–846. doi: 10.1016/j.revmed.2017.06.007
- [109.] Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach / A. Capozzi [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – V. 7, № 31. – P. 506-510.
- [110.] Hyperprolactinemia secondary to primary hypothyroidism with hyperplasia pituitary / Centeno R.G. [et al.] // 16th European Congress of Endocrinology, Wrocław, Poland, 2014. *Endocrine Abstracts*. – 2014. – V. 35. – P. 237.
- [111.] Hyperprolactinemia with Galactorrhea Due to Subclinical Hypothyroidism / K. Aziz [et al.] // *A Case Report and Review of Literature. Cureus*. – 2018. – V. 5, № 10. – P. 456-464.
- [112.] Hypothyroidism / L. Chaker [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – V. 10101, № 390. – P. 1550–1562. doi:10.1016/s0140-6736(17)30703-1
- [113.] Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy / L.M. Castillo [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017.– V. 1, № 17, – 438 p. Published 2017 Dec 22. doi:10.1186/s12884-017-1624-x.
- [114.] Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome / C. Trummer [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2015. – V. 20. – P.1-5.
- [115.] Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J.M. Yamamoto [et al.] // *BMJ Open*

– 2018. – V. 8. – P. 10. e022837. doi:10.1136/bmjopen-2018-022837

[116.] Inhorn M.C. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century / M.C. Inhorn, P. Patrizio // *Human Reproduction Update*. – 2015. – V. 4, № 21. – P. 411–426. doi:10.1093/humupd/dmv016

[117.] Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period / K.B. Harding [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Issue 3. – Art. No.: CD011761. – 203 p. DOI: 10.1002/14651858.CD011761.pub2

[118.] Javed Z. Levothyroxine treatment of mild subclinical hypothyroidism: a review of potential risks and benefits / Z. Javed, T. Sathyapalan // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2016. – V. 1, № 7. – P. 12–23. doi:10.1177/2042018815616543

[119.] Jefferys A. Thyroid dysfunction and reproductive health / A. Jefferys, M. Vanderpump, E. Yasmin // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2015. – V. 17. – P. 39–45.

[120.] Khorassanizadeh R. Primary hypothyroidism with exceptionally high prolactin-A really big deal / R. Khorassanizadeh, V Sundaresh, S.N. Levine // *World Neurosurg*. – 2016. – 91:675. e11-4. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.103. Epub 2016

[121.] Kostrzak A. Hyperprolactinaemia and bone mineral density / A. Kostrzak, B. Męczekalski // *Pol Merkur Lekarski*. – 2015. – № 39(230). – P. 122–125.

[122.] Krysiak R. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: a pilot study / R. Krysiak, J. Okrzęsik, B. Okopien // *Endocrine*. – 2014. – V. 49, issue1. – P. 242–249. doi:10.1007/s12020-014-0428-2

[123.] Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia / M. Kasum [et al.] // *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – №56. – P. 719-724.

[124.] Li L. Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update / L. Li, K.H. Baek // *Curr. Mol. Med*. – 2015. – V. 15, issue 4. – P. 331-342. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941819>

[125.] Lippi G. Macroprolactin: searching for a needle in a haystack? / G. Lippi, M.

Plebani // Clin Chem Lab Med. – 2016. – V. 54, issue 4. – P. 519-522.

[126.] Majumdar A. Hyperprolactinemia. / A. Majumdar, N.S. Mangal // Springer India. – 2015. – P. 319-328.

[127.] Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study / H. Liu [et al.] // Thyroid. – 2014. – V. 24, issue 11. – P. 1642-1649.

[128.] McCartney C.R. Polycystic Ovary Syndrom / C.R. McCartney, J.C. Marshall // N Engl J Med. – 2016. – V. 375. – P. 54-64. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1514916>

[129.] Mesen T.B. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction / T.B. Mesen, S.L. Young // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2015. – V. 1, № 42. – P. 135–51.

[130.] Metformin improved health-related quality of life in ethnic Chinese women with polycystic ovary syndrome / H. TzOu [et al.] // Health and Quality of Life Outcomes. – 2016. – V. 119, № 14. – 10 p.

[131.] Miscarriage Definitions, Causes and Management: Review of Literature / A. Ibrahim [et al.] // ARC Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2017. – V. 2, Issue 3. – P. 20-31.

[132.] Mitra S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome / S. Mitra, P.K Nayak, S. Agrawal // J Nat Sci Biol Med. – 2015. – V. 6, issue 1. – P. 40-48. doi: 10.4103/0976-9668.149076. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810633>

[133.] Muhtaroglu S. Macroprolactin: An overlooked reason of hyperprolactinemia / S. Muhtaroglu, D.B. Keti, A. Hacıoglu // J.Lab.Med. – 2019. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1515/labmed-2019-0046>.

[134.] Nasr C. Is a serum TSH measurement sufficient to monitor the treatment of primary hypothyroidism? / C. Nasr // Cleveland clinic journal of medicine. – 2016. – V. 83, № 8. – P. 571-573.

[135.] Nath S. A study of serum prolactin in hypothyroid females and its correlation with thyroid stimulating hormone / S. Nath // International journal of scientific research.

– 2019. – V. 8, issue-3. – P. 54-55.

[136.] New insights in prolactin: pathological implications. / V. Bernard [et al.] // *Nat Rev Endocrinol.* – 2015. – V. 5, № 11. – P. 265-275. – Epub 2015.

[137.] Niwattisaiwong S. Iodine deficiency: Clinical implications / S. Niwattisaiwong, K.D. Burman, M. Li-Ng // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* – 2017. – V. 84, issue 3. – P. 236-244.

[138.] Observational studies on macroprolactin in a routine clinical laboratory. / Barth [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2018. – P. 1-4.

[139.] Overgaard M. Serum prolactin revisited: parametric reference intervals and cross platform evaluation of polyethylene glycol precipitation-based methods for discrimination between hyperprolactinemia and macroprolactinemia / M. Overgaard, S. Pedersen // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* – 2017. – V. 55, issue 11. – P. 1744-1753. Retrieved 17 Jun. 2019, from doi:10.1515/cclm-2016-0902

[140.] Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: a longitudinal population study with a 12-year follow up. / S. Bahri [et al.] // *BMC Endocrine Disorders.* – 2019. – V. 1, № 19. – 9 p. doi:10.1186/s12902-019-0370-7

[141.] Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // *PLoS One.* 2017. V. 12, issue 4: e0175708. Published 2017 Apr 17. doi: 10.1371/journal.pone.0175708

[142.] Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia / L. Vilar [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2019. – P. 13. doi:10.1159/000499694

[143.] Pituitary hyperplasia: an uncommon presentation of a common disease / C.P Neves [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* – 2015; 2015:150056. doi:10.1530/EDM-15-0056

[144.] Plasma kisspeptin levels in lactational amenorrhea / M. Kotani [et al.] // *Gynecological Endocrinology.* – 2017. – V. 33, issue 10. – P. 819–821. doi:10.1080/09513590.2017.1320380

[145.] Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naive

- first-episode psychosis female patients / M. Delgado-Alvarado [et al.] // Archives of Women's Mental Health. – 2018. – 7 p. doi:10.1007/s00737-018-0899-x
- [146.] Poppe K. Does levothyroxine improve pregnancy outcomes in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing assisted reproductive technology? / K. Poppe, F. Veltri, C. Autin // Thyroid Res. – 2018. – V. – 11. P. – 7. Published 2018 May 30. doi:10.1186/s13044-018-0052-y
- [147.] Practical difficulties in estimating the prevalence of primary infertility in Iran / M.M. Akhondi [et al.] // Int J Fertil Steril. – 2019. – V. 2, № 13. – P. 113-117.
- [148.] Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia / A.K. Kalsi [et al.] // Endocrine. – 2019. – V. 63, Issue 2. – P 332–340. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6>
- [149.] Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications / F.D. Alosaimi [et al.] // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice – 2018. – №4. – P. 274-281. DOI: [10.1080/13651501.2018.1425459](https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1425459)
- [150.] Prevalence of hyperprolactinemia in infertile cases and its correlation with TSH in a rural set up hospital / Agrawal M [et al.] // Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. – 2013. – V. 4, №2. – P. 626-630.
- [151.] Primary hypothyroidism in a child leads to pituitary hyperplasia: A case report and literature review / J. Cao [et al.] // Medicine. (Baltimore). – 2018. – V. 97, issue 42. : e12703. -8 p. doi:10.1097/MD.00000000000012703
- [152.] Şahin A. Investigation of thyroid hormones and prolactin levels in fertile and infertile women / A. Şahin, F. Önder // Middle Black Sea Journal of Health Science. – 2016. – V. 2, issue 1. – P. 1-6.
- [153.] Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health / L. Spencer [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – V. 21, issue 9.:CD011263. doi: 10.1002/14651858.CD011263.pub2.
- [154.] Serum prolactin in advanced chronic liver disease. 16th European Congress of Endocrinology 2014, Wrocław, Poland / C. Ress [et al.] // Endocrine Abstracts. – 2014.

– Vol. 35. – P.313

[155.] Sethi P. Evaluation of serum prolactin, fsh and lh levels in Women with thyroid disorders: a hospital-based study / P. Sethi // *Indian journal of applied research*. – 2016. – V. 6. – P. 460-462.

[156.] Sirohi T. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism / T. Sirohi, H. Singh // *J Family Med Prim Care*. – 2018. – № 7. – P. 1279-1282.

[157.] Stagnaro-Green A. Thyroid and pregnancy — time for universal screening? / A. Stagnaro-Green // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2017. – V. 4, №13. – P. 192-194.

[158.] Subclinical hypothyroidism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: is there a relationship? / K. Enzevaei [et al.] // *Iran J Reprod Med*. – 2014. – V. 7, №12. – P. 481-486.

[159.] Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated with Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. / Plowden T.C. [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – V. 6, № 101. – P. 2358-2365. PMC. Web. 16 Oct. 2018.

[160.] Subclinical hypothyroidism diagnosed by thyrotropin-releasing hormone stimulation test in infertile women with basal thyroid-stimulating hormone levels of 2.5 to 5.0 mIU/L / Y.J. Lee [et al.] // *Obstet Gynecol Sci*. Nov. – 2014. – V. 57, issue 6. – P. 507–512. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776867>

[161.] Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles / R. Huang [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2014 – № 177. – P.52-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.013. Epub 2014 Apr 18.

[162.] Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril*. – 2015. – V. 104, №3. – P. 545-553

[163.] Successful treatment of a giant ovarian cyst by levothyroxin in a young adult woman: A case report / Z. Xie [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. – 2018. – P. 1-4.

[164.] Szosland K. Hyperprolactinemia diagnostics – dilemmas over optimal selection

of prolactinemia time points / K. Szosland, M. Stasiak, A. Lewiński // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 332-337.

[165.] The Biochemical Prognostic Factors of Subclinical Hypothyroidism / M.W. Lee [et al.] // *Endocrinol Metab*. – 2014. – V. 29, issue 2. – P. 154-162. <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.2.154>

[166.] The effect of antithyroid peroxidase antibodies on pregnancy outcomes in euthyroid women / M. Meena [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res*. – 2016. – V. 10, issue 9.

[167.] The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. / D. Dewailly [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2014 – V. 3, № 20 – P. 370-385. doi: 10.1093/humupd/dmt062. Epub 2014 Jan 14.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430863>

[168.] The 3rd World Conference on Kisspeptin, “Kisspeptin 2017: Brain and Beyond”: Unresolved questions, challenges and future directions for the field / M.N. Lehman [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2018. – V. 30, issue 5. – e12600. doi:10.1111/jne.12600

[169.] Thyroid autoimmunity impairs the thyroïdal response to hCG: two population-based prospective cohort studies / T.I.M. Korevaar [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2017. – V.102, Issue 1. – P. 69-77.

[170.] Thyroid Autoimmunity is Associated with Decreased Cytotoxicity T Cells in Women with Repeated Implantation Failure / C. Huang [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2015. – V. 9, № 12. – P. 10352–10361.

[171.] Thyroid dysfunction in pregnancy / S. Nazarpour [et al.] // *Iran. J. Reprod. Med*. – 2015. – V. 13, issue 7. – P. 387-96.

[172.] Thyroid Function in Pregnancy: What Is Normal? / M. Medici [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2015. – V. 61, issue 5. – P. 704–713. doi:10.1373/clinchem.2014.236646

[173.] Thyroid Hormones and Prolactin Levels in Infertile Women in Southern Nigeria / I.E. Basse [et al.] // *Journal of clinical and diagnostic research*. doi:10.7860/jcdr/2015/11505.5659

[174.] Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes / T. C. Plowden [et al.] *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2017.

- [175.] Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. / M.A. Akhtar [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. Jun 25;6:CD011009. doi: 10.1002/14651858.CD011009.pub2.
- [176.] Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility / W. Yoshioka [et al.] // *Endocrine Journal.* – 2015. – V.62, issue 1. – P 87-92.
- [177.] Trimester-specific thyroid hormone reference ranges in Sudanese women / E.T. Elhaj [et al.] // *BMC Physiol.* – 2016. – V. 1, № 16:5. – 8 p. doi:10.1186/s12899-016-0025-0
- [178.] Valvekar U. Hypothyroidism and hyperprolactinemia showed positive correlation in women with primary and secondary infertility / U. Valvekar, S. Lakshmi, A. Kumar // *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – V.5, №7. – P. 2079-2083.
- [179.] Van Wyk Grumbach Syndrome: A Rare Consequence of Hypothyroidism / P. Reddy [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2018. – V. 85, issue 1028. – 3 p. doi:10.1007/s12098-018-2704-2
- [180.] Variant Prolactin Receptor in Agalactia and Hyperprolactinemia / Kobayashi T. [et al.] // *Engl J Med* – 2018. – V. 379 – P. 2230-2236. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1805171>
- [181.] Vartej P. Thyroid Diseases and Female Infertility / P. Vartej, I. Vartej // *Reproductive Medicine for Clinicians.* – 2018. – P. 53–65. doi:10.1007/978-3-319-78009-2_5
- [182.] Velasco I. Iodine as Essential Nutrient during the First 1000 Days of Life / I. Velasco, S. Bath, M. Rayman // *Nutrients.* – 2018. – V. 10, issue 3. – P. 290. doi:10.3390/nu10030290
- [183.] Wang C.Y. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome / C.Y. Wang, T.C. Chang, M.F. Chen // *Endocr J.* – 2012. – V. 59, issue 10. – P. 911-917. Epub 2012 Jul 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22785370>
- [184.] Weiss R.V. Female infertility of endocrine origin / R.V. Weiss, Clapauch R. // *Arq Bras Endocrinol Metab.* – 2014. – V. 58, issue 2. – P. 144-52

[185.] What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? / Weghofer [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2016. – V.14, issue 26. – P.6.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Ходжамуродова Д.А. Клинические особенности гиперпролактинемии при йоддефицитных заболеваниях / Д.А. Ходжамуродова, **С.И. Косимова** // Вестник Авиценны 2014. С.50-54.

[2-А] Ходжамуродова Д.А. Гиперпролактинемия и бесплодие в регионе йодной недостаточности (обзор). / Ходжамуродова Д.А., **Косимова С.И.**, Хайридинова С.С. // Известия АНРТ 2015. С.72-77.

[3-А] Ходжамуродова Д.А. Синдром поликистозных яичников у женщин с бесплодием, диагностика клинико-гормональных и новых эхографических критериев. / Ходжамуродова Д.А., Хайридинова С.С., Нарзуллаева З.Р., **Косимова С.И.** // Вестник Авиценны 2015. С.47-50.

[4-А] Ходжамуродова Д.А. Синдром поликистозных яичников и бесплодие в регионе йодной недостаточности. / Д.А. Ходжамуродова, С.С. Хайридинова, **С.И. Косимова**. // Известия АНРТ 2015. С.56-62.

[5-А] Косимова С.И. Эффективность лечения гиперпролактинемии у женщин с бесплодием в регионе йодной недостаточности. / **С.И. Косимова**, Д.А. Ходжамуродова // Доклады АНРТ 2019. С.485-491.

[6-А] Косимова С.И. Репродуктивная функция у женщин с гиперпролактинемией при субклиническом гипотиреозе и эутиреозе. / **С.И. Косимова**, Д.А. Ходжамуродова. // Вестник академии медицинских наук РТ. 2020. С.16-21.

Статьи и тезисы

[8-А] Ходжамуродова Д.А. Гиперпролактинемия у женщин с бесплодием при йоддефицитных заболеваниях / Д.А. Ходжамуродова, **С.И. Косимова** // Научно-практический журнал Таджикского института последипломной подготовки медицинских кадров 2014, С.188-190.

[9-А] Ходжамуродова Д.А. Гиперпролактинемия у женщин с бесплодием при йоддефицитных заболеваниях / Ходжамуродова Д.А., Истамова Г.Д., **Косимова С.И.** // Научно - практический журнал Мать и Дитя – Душанбе – 2014. С. 110-113.

Учебно-методическое пособие

[7-А] Ходжамуродова Д.А. Гиперпролактинемия и бесплодие (клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения). /Ходжамуродова Д.А., Анварова Ш.С., Мухамадиева С.М., **Косимова С.И.** // Учебно-методическое пособие. Душанбе-2015г.