

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ РЕПРОДУКЦІЇ У НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ, НА ТЛІ КОМПЕНСАЦІЇ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ

Співак Ж. С., Бондаренко В. О.¹, Мінухін А. С.¹

КЗ «Обласний клінічний перинатальний центр», м. Суми;

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Під субклінічним гіпотиреозом розуміють клінічний синдром, коли прояви гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ) діагностують при відповідних нормі рівнях в крові гормонів ЩЗ та підвищеному рівні тиреоїдного гормону (ТТГ) [1]. Існують дані, які свідчать, що частота субклінічного гіпотиреозу в популяції становить в середньому 6% та у п'ять-шість разів перевищує поширеність явного гіпотиреозу [2]. На важливість проблеми субклінічного гіпотиреозу вказує той факт, що у Міжнародній класифікації захворювань 10 перегляду ця нозологія

внаслідок йодної недостатності була виділена в окрему рубрику [3]. Як і явний, субклінічний гіпотиреоз може призводити до зниження інкреторної функції сім'яників [4]. Клінічні прояви гіпофункції ЩЗ при субклінічному гіпотиреозі ліквідуються шляхом призначення L-тироксину [5]. Однак, чи впливає подібна терапія на функціональний стан системи гіпофіз-гонади у неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, на сьогодні не відомо. Вирішення цього питання і стало метою нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 21 чоловіка віком 22–39 років, хворого на субклінічний гіпотиреоз, які перебували у неплідному шлюбі більше одного року. Діагноз захворювання встановлювався на підставі клінічного обстеження, ультразвукового дослідження ЩЗ, визначення в крові рівнів ТТГ та вільного тироксину (Т_{4в}) імуноферментним методом. У всіх пацієнтів проводили аналіз параметрів спермограм згідно критерії ВООЗ [6], визначали в крові вміст тестостерону (Т), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та пролактину (ПРЛ) з використанням наборів для імуноферментно-

го аналізу. Рівні ТТГ, Т_{4в}, Т та параметри спермограм аналізували до терапії, через три, шість та дев'ять місяців лікування хворих L-тироксином та йодомариноном. Рівні ФСГ та ЛГ досліджували до та через три місяці терапії. L-тироксин призначали у дозі 50 мкг на добу, а потім, в залежності від тиреоїдного статусу, доза зменшувалась до 25 мкг на добу. Враховуючи, що субклінічний гіпотиреоз може формуватися на тлі йодної недостатності, пацієнтам призначали також йодомарин у дозі 200 мкг на добу.

Базові показники тиреоїдного статусу, рівні в крові гормонів системи гіпофіз-го-

нади та параметри спермограм визначали також у 12 практично здорових чоловіків того ж віку, які склали контрольну групу.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету ста-

тистичних розрахунків. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали за t -критерієм Ст'юдента. Розбіжності вважалися значущими при $P < 0,05$. Дані наведені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$. При порівняльному аналізі визначених величин використовувався метод χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у хворих на субклінічний гіпотиреоз рівні $T_{4в}$ хоча й знаходились в межах референтних значень норми, середні його значення були суттєво знижені порівняно з контрольними показниками (табл. 1). При цьому у пацієнтів середні рівні ФСГ та ЛГ в крові були значуще вищими, а середні значення Т та співвідношення Т/ЛГ значно зменшені відносно показників у практично здорових чоловіків. В свою чергу, середні показники ПРЛ в крові не відрізнялись від контролю.

Найбільш суттєві зміни у обстежених пацієнтів відмічались у параметрах спермограм, що відображають рухливість та життєздатність сперміїв, середні значення яких

були зменшеними порівняно не тільки з контролем, але й нормативами ВООЗ.

Через три місяці терапії відбувалося суттєве зниження рівня ТТГ та відповідне зростання рівня $T_{4в}$ у сироватці крові ($P < 0,001$). При цьому у всіх пацієнтів показники тиреоїдного статусу відповідали значенням норми. Паралельно компенсації тиреоїдного статусу спостерігалось суттєве зростання рівня Т в крові (табл. 2). Терапія протягом трьох місяців сприяла й зниженню рівнів гонадотропінів ($P < 0,001$), проте тільки середні величини ЛГ після лікування досягли контрольних показників. Такі зміни рівнів Т та ЛГ сприяли й зростанню коефіцієнта Т/ЛГ ($P < 0,05$). Необхідно зазначити, що до терапії співвідношення Т/ЛГ

Т а б л и ц я 1
Гормональні показники та параметри спермограм у обстежених пацієнтів

Показник	Група обстежених		P
	хворі на субклінічний гіпотиреоз (n = 21)	здорові особи (n = 12)	
ТТГ, мМЕ/л	5,2 ± 0,2	2,0 ± 0,1	< 0,001
$T_{4в}$, пмоль/л	11,7 ± 0,3	17,6 ± 0,6	< 0,001
ФСГ, МО/л	7,8 ± 0,6	4,9 ± 0,3	< 0,001
ЛГ, МО/л	6,7 ± 0,5	4,5 ± 0,1	< 0,001
Тестостерон, нмоль/л	13,0 ± 0,8	20,4 ± 1,7	< 0,001
Співвідношення Т/ЛГ, ум. од.	2,35 ± 0,36	4,56 ± 0,38	< 0,001
Пролактин, мМО/л	357,1 ± 38,8	263,9 ± 25,7	> 0,05
Кількість сперміїв, млн/мл	36,4 ± 5,0	77,8 ± 8,6	< 0,001
Рухливі форми сперміїв, %	23,0 ± 2,4	66,4 ± 2,5	< 0,001
Життєздатні форми сперміїв, %	45,9 ± 1,9	73,8 ± 1,8	< 0,001

у 10 осіб (47,6%) було менше 2,0 ум. од., що свідчить про порушення функціональних резервів яєчок [7]. Після лікування впродовж трьох місяців таких осіб було тільки 4,8%. Це свідчить про суттєву компенсацію чутливості клітин Лейдіга до дії ЛГ ($\chi^2 = 9,45$; $P < 0,01$) на тлі нормалізації тиреоїдного статусу у неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз. Необхідно також відмітити, що через три місяці лікування у жодного із пацієнтів рівні ФСГ не перевищували верхню межу референтних значень норми, незважаючи на збільшення у них середніх значень гормону порівняно з контролем.

Протягом дев'яти місяців спостережень показники тиреоїдного статусу у пацієнтів відповідали значенням норми. Середні рівні Т в крові впродовж терапії поступово зро-

стали, однак, вірогідні зміни їх були встановлені тільки через дев'ять місяців лікування порівняно з показниками через три місяці терапії ($P < 0,05$).

Ці позитивні зміни гормонального статусу сприяли покращенню параметрів спермограм у обстежених хворих на субклінічний гіпотиреоз. Вже через три місяці лікування відбувалося вірогідне зростання відсотка рухливих та життєздатних форм спермій (табл. 3). Концентрація сперматозоїдів суттєво збільшувалась тільки після дев'яти місяців терапії.

Доречно зазначити, що кількість осіб, у яких відбувалася нормалізація рухливості та життєздатності спермій, значно зросла вже через три місяця лікування (табл. 4), причому ці зміни були вірогідними ($\chi^2 = 18,88$; $P < 0,001$ та $\chi^2 = 5,03$; $P < 0,05$,

Т а б л и ц я 2

Динаміка показників тиреоїдного статусу та гормонів системи гіпофіз-гонади під впливом терапії у неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз

Показник	До терапії (n = 21)	Після терапії (n = 21)		
		через три місяці	через шість місяців	через дев'ять місяців
ТТГ, мМЕ/л	5,2 ± 0,2	2,5 ± 0,1*	2,2 ± 0,1*	2,2 ± 0,1*
T _{4в} , пмоль/л	11,7 ± 0,3	16,6 ± 0,4*	17,6 ± 0,4*	17,8 ± 0,1*
Тестостерон, нмоль/л	13,0 ± 0,8	16,6 ± 0,7*	17,4 ± 0,6*	18,4 ± 0,5*
ФСГ, МО/л	7,8 ± 0,6	6,3 ± 0,3*	—	—
ЛГ, МО/л	6,7 ± 0,5	5,3 ± 0,4*	—	—
Співвідношення Т/ЛГ, ум. од.	2,35 ± 0,36	3,30 ± 0,22*	—	—

Примітка. * — статистично значущі відмінності від показників до терапії ($P < 0,05$).

Т а б л и ц я 3

Параметри спермограм під впливом терапії у чоловіків з субклінічним гіпотиреозом

Показник	До терапії (n = 21)	Після терапії (n = 21)		
		через три місяці	через шість місяців	через дев'ять місяців
Кількість спермій, млн/мл	36,4 ± 5,0	44,2 ± 5,0	49,0 ± 4,6	51,6 ± 4,5*
Рухливі форми спермій, %	23,0 ± 2,4	46,3 ± 2,5*	53,0 ± 2,7*	58,2 ± 1,2*
Живі форми спермій, %	45,9 ± 1,9	59,7 ± 1,9*	63,6 ± 1,7*	67,1 ± 1,4*

Примітка. Як у табл. 2.

Частота відповідності нормі рівня тестостерону в крові та параметрів спермограм до та після терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз, %

Показник	До терапії (n = 21)	Після терапії (n = 21)		
		через три місяці	через шість місяців	через дев'ять місяців
Тестостерон, > 12,0 нмоль/л	52,4	95,2	100,0	100,0
Кількість спермійв ≥ 15,0 млн/мл	81,0	90,5	95,2	95,2
Рухливі форми спермійв ≥ 40,0 %	9,5	81,0	90,5	100,0
Живі форми спермійв ≥ 58 %	14,3	61,9	76,2	95,2

відповідно). Статистично значуще зросло й частота нормалізації рівня Т в крові у пацієнтів через три місяці лікування ($\chi^2 = 7,88$; $P < 0,01$). Через шість місяців терапії рівень Т в крові в усіх хворих відповідав значенням норми та відрізнявся від контролю ($P < 0,05$), тоді як кількість рухливих та життєздатних форм спермійв була в межах норми ВООЗ відповідно у 90,5 та 76,2% осіб. Це вказує, що існують й інші механізми порушення функціонального стану спермійв, окрім гіпотестостеронемії, у хворих на субклінічний гіпотиреоз. Зокрема відомо, що при гіпотиреозі можливе порушення про- та антиоксидантного балансу в сім'яниках [8], яке є причиною недостатньої зрілості та гіпокінезії спермійв [9, 10]. Не виключено, що й субклінічний гіпотиреоз супроводжується такими негативними змінами.

Терапія впродовж дев'яти місяців сприяла відновленню рухливості сперматозоїдів у 100% пацієнтів.

Необхідно зазначити, що протягом дев'яти місяців терапії у 10 (47,6%) пацієнтів дружини завагітніли. Тобто настання вагітності відбувалося майже у половини подружжя, в яких у чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, після терапії була встановлена нормозооспермія (95,2%) (табл. 4). Це досить високий рівень нормалізації репродуктивної здатності неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, після компенсації тиреоїдного статусу ($\chi^2 = 10,63$; $P < 0,01$).

Необхідно зазначити, що протягом дев'яти місяців терапії у 10 (47,6%) пацієнтів дружини завагітніли. Тобто настання вагітності відбувалося майже у половини подружжя, в яких у чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, після терапії була встановлена нормозооспермія (95,2%) (табл. 4). Це досить високий рівень нормалізації репродуктивної здатності неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, після компенсації тиреоїдного статусу ($\chi^2 = 10,63$; $P < 0,01$).

ВИСНОВКИ

1. Відновлення тиреоїдного статусу шляхом застосування L-тироксину та йодомарину протягом трьох місяців у неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, призводить до суттєвого зростання рівня тестостерону в крові, покращення функціональних резервів яєчок, посилення рухливості та життєздатності сперматозоїдів.
2. Через дев'ять місяців лікування L-тироксином та йодомарином чоловіків з безпліддям, хворих на субклінічний гіпотиреоз, в 100% випадків відбувається відновлення рухливості спермійв на тлі відповідних нормі рівнів тестостерону в крові.

3. Нормалізації тиреоїдного статусу впродовж дев'яти місяців у неплідних чоловіків з субклінічним гіпотиреозом сприяє настанню вагітності дружин у 47,6% випадків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Subclinical Thyroid Disease [Text] / M. I. Surks, E. Ortis, G. H. Daniels [et al.] // JAMA. — 2004. — Vol. 291, № 2. — P. 228–238.
2. Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in USA population (1998 to 1994). — National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / J. G. Hollowel, N. W. Staeling, W. D. Flanders [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2002. — Vol. 87 — P. 489–499.
3. Словарь-справочник эндокринолога [Текст] / А. В. Казаков, Н. А. Кравчун, И. М. Ильина [и др.]. — Х.: «С.А.М.», 2009. — 682 с.
4. Kumar, A. Hypoandrogenemia in associated with subclinical hypothyroidism [Text] / A. Kumar, P. K. Chaturvedi, P. Mohanty // Int. J. Androl. — 2006. — Vol. 30, Issue 1. — P. 14–20.
5. *Калинченко, С. Ю.* Практическая андрология [Текст] / С. Ю. Калинченко, И. А. Тюзиков. — М.: Практическая медицина, 2009. — 399 с.
6. World Health Organization reference values for human semen characteristics [Text] / T. G. Cooper, E. Noonan, S. von Ecrardstein [et al.] // Human Reprod. Update. — 2010. — Vol. 16, № 3. — P. 231–245.
7. Изучение резервной функции семенников у мужчин с гипоандрогенным статусом [Текст] / В. А. Бондаренко, А. С. Миныхин, В. А. Кожемяка, Е. И. Скорняков // Здоровье мужчины. — 2010. — № 3. — С. 90–92.
8. *Wagner, M. S.* The role of thyroid hormone in testicular development and function [Text] / M. S. Wagner, S. M. Wajner, A. L. Maia // J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 199, № 3. — P. 351–365.
9. *Dokmeri, D.* Oxidative stress, male infertility and role of carnitines [Text] / D. Dokmeri // Folia Med. — 2005. — Vol. 47, № 1. — P. 26–30.
10. Дозрівання сперматозоїдів: події, наслідки, можливі шляхи контролю [Текст] / Н. О. Карпенко, В. О. Бондаренко, Н. С. Кавок, О. Ю. Боріков // Фізіол. журн. — 2007. — Том 53, № 1. — С. 91–103.

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СИСТЕМИ РЕПРОДУКЦІЇ У НЕПЛІДНИХ ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ, НА ТЛІ КОМПЕНСАЦІЇ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ

Співак Ж. С., Бондаренко В. О.¹, Миныхин А. С.¹

КЗ «Обласний клінічний перинатальний центр», м. Суми;

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Досліджено рівні гормонів системи гіпофіз-гонади та параметри спермограм у неплідних чоловіків, хворих на субклінічний гіпотиреоз, до та впродовж дев'яти місяців терапії L-тироксином та йодомарином. Встановлено, що нормалізація тиреоїдного статусу сприяє суттєвому зростанню рівня тестостерону, покращенню функціональних резервів яєчок, посиленню рухливості та життєздатності сперматозоїдів у обстежених пацієнтів. Через дев'ять місяців терапії у 100% відбувається відновлення рухливості спермій на тлі нормалізації рівнів тестостерону в крові.

Ключові слова: неплідність, субклінічний гіпотиреоз, параметри спермограми, гонадотропні гормони, тестостерон.

**ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ
У БЕСПЛОДНЫХ МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ
ГИПОТИРЕОЗОМ, НА ФОНЕ КОМПЕНСАЦИИ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА**

Спивак Ж. С., Бондаренко В. А.¹, Минухин А. С.¹

КУ «Областной клинический перинатальный центр», г. Сумы;

*¹ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков*

Исследованы уровни гормонов системы гипофиз-гонады и параметры спермограмм у бесплодных мужчин, больных субклиническим гипотиреозом, до и в течение девяти месяцев терапии L-тироксин и йодомарином. Установлено, что нормализация тиреоидного статуса способствует существенному возрастанию уровня тестостерона, улучшению функциональных резервов яичек, усилению подвижности и жизнеспособности сперматозоидов у обследованных пациентов. Показано, что через девять месяцев терапии в 100 % происходит восстановление подвижности спермиев на фоне нормализации уровней тестостерона в крови.

К л ю ч е в ы е с л о в а: бесплодие, субклинический гипотиреоз, параметры спермограммы, гонадотропные гормоны, тестостерон.

**THE DYNAMICS OF A FUNCTIONAL CONDITION THE SYSTEM OF
REPRODUCTION AT INFERTILITY MEN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYREOSIS,
AGAINST OF THE NORMALIZATION THE THYROID STATUS**

J. S. Spivak, V. O. Bondarenko¹, A. S. Minukhin¹

The regional clinical perinatal centre, Sumy;

¹SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The level of hormones of the hypophys-gonadal systems and spermograms parameters at infertility men with subclinical hypothyreosis during the nine months therapy of L-thyroxin and iodomarin are investigated. It is established that normalization of thyroid status promotes essential increase of the testosterone levels, to improvement of functional reserves of testis, mobility and ability of spermatozoids at patients. The nine months of therapy an 100 % men have a restoration the mobility of spermatozoids against normalization of the testosterone levels in blood.

К e y w o r d s: infertility, subclinical hypothyreosis, spermogram parameters, gonadotropins, testosterone.