

Особливості лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом

Г.О. Ісламова

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

Вивчено особливості лікування хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом. У ході дослідження встановлено, що застосування естроген-гестагенної терапії (незалежно від шляху введення естрогенів) у даного контингенту пацієнток сприяє стабілізації тиреоїдного гомеостазу, зниженню рівня антитиреоїдних антитіл та поліпшенню імунологічної реактивності, що вказує на доцільність переважно застосування естроген-гестагенних препаратів у жінок з аутоімунним тиреоїдитом з метою лікування синдрому хірургічної менопаузи.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит, хірургічна менопауза, естрогени, естроген-гестагенна терапія.

В останні роки проблема поєднання патології репродуктивної системи та щитовидної залози (ЩЗ) стає все важливішою.

На сьогодні доведено, що функціональні порушення і захворювання ЩЗ зустрічаються у 5–10 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Значна частина цих захворювань досягає піка в менопаузальному періоді й часто має аутоімунну природу [1, 2].

Для популяції українських жінок ця проблема є особливо актуальною, тому що значну частину України складають ендемічні за зобом території. За останні 10 років зареєстровано чітку тенденцію до зниження функціональної активності ЩЗ та резервів її компенсації як відносно вогнищевих форм, так і щодо всієї тиреоїдної патології. Причиною зростання частоти захворювань ЩЗ є, насамперед, екологічні чинники, в тому числі й вплив наслідків аварії на ЧАЕС [3, 4].

На сьогодні аутоімунний тиреоїдит (АТ) – це найбільш поширене захворювання щитовидної залози як в Україні, так і в світі; захворюваність на АТ за останні 15 років зросла більш ніж у 5–10 разів, за даними різних авторів [3, 4]. В Україні АТ складає до 46% від усієї тиреоїдної патології [5, 6].

Незважаючи на високу частоту як клімактеричних розладів, так і АТ у жінок, не розроблено методів профілактики та лікування зазначеного контингенту пацієнток, особливо на тлі хірургічної менопаузи.

Відомі способи лікування синдрому гістероаваріоектомії у жінок без патології ЩЗ включають призначення 17β-естрадіолу валерату та його дериватів в якості замісної гормональної терапії (ЗГТ) перорально чи трансдермально [7, 8].

Даних щодо використання препаратів ЗГТ, а саме естрогенів, у пацієнток з аутоімунними захворюваннями небагато, і часто вони досить неоднозначні [7, 8]. Відомо, що естрогени діють на імунну відповідь, відмічено дозозалежність впливу їх на Т-лімфоцити, В-лімфоцити та на імунну систему в цілому. Малі дози естрогенів забезпечують імуномодулюючу дію, що сприяє відновленню дизімунних порушень, що розвиваються на тлі дефіциту естрогенів [9].

На сьогодні є деякий позитивний досвід щодо прийому естрогенів дозою, передбаченою ЗГТ, у жінок з ревматоїдним артритом та іншими Т-клітинними аутоімунними захворюваннями, водночас негативний ефект відмічається у жінок з В-клітинними захворюваннями, такими як антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін. [7]. Даних щодо впливу естрогенів на перебіг АТ в доступній літературі ми не виявили.

Зміни вмісту статевих стероїдних гормонів та показників аутоімунного процесу з віком можна деякою мірою пояснити саме впливом статевих стероїдів на імунну систему. Доведено, що адекватна імунна відповідь зумовлена певним гормональним гомеостазом, і будь-які його зміни призводять до порушення нормальної імунологічної реактивності та, відповідно, навпаки. Так, в умовах дефіциту естрогенів, тобто в менопаузі, значно знижується співвідношення CD4+/CD8+, підвищується рівень CD8+, CD3+ та CD5+, відбувається підвищення активності природних кілерів, зростає кількість та активність В-лімфоцитів [1].

Але саме зміна вмісту рівня прогестерону можливо відіграє значну роль у розвитку аутоімунної патології. Зниження вмісту прогестерону починається вже в перименопаузі [7]. Щодо впливу прогестерону на імунну відповідь, то відомо, що прогестерон за нормального його метаболізму стимулює реакцію перемикання Th-1 на Th-2. Процес диференціації Т-лімфоцитів-хелперів 1- та 2-го типів забезпечується не лише співвідношенням важливих регуляторних цитокінів (ІЛ-12, γ-інтерферон, ІЛ-10), але й рівнем гормонів (особливо прогестерону) [2].

Враховуючи вищевикладене, метою даного дослідження було визначення найбільш ефективного методу лікування хірургічної менопаузи у жінок з АТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

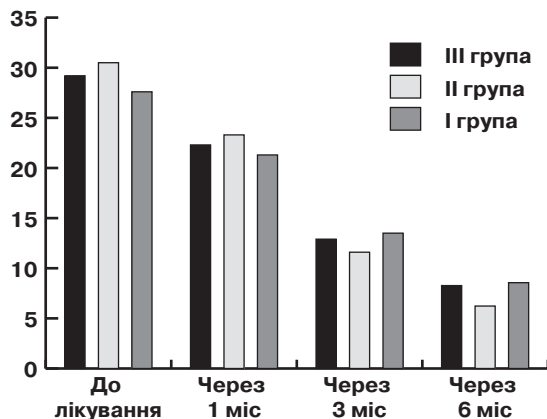
Усіх 75 обстежених було розподілено на 3 групи з урахуванням схеми лікування. Групи були репрезентативними за віком, індексом маси тіла, ступенем вираженості клімактеричного синдрому. Всі жінки були з хірургічною менопаузою та АТ: I група – 22 пацієнтки, які отримували монотерапію естрогенами (дівігель 1 г на добу трансдермально), II група – 27 жінок, котрі отримували комбіновану естроген-гестагенну терапію (дівігель 1 г трансдермально та дуфастон (дідрогестерону) 10 мг *per os* на добу), III група – 26 жінок, які отримували фемостон 1/10 (1 таблетка містить 1 мг 17β-естрадіолу для безперервного прийому протягом 28 днів в комбінації з циклічним прийомом дідрогестерону по 10 мг на день з 15 до 28 дня) протягом 6 місяців.

Оцінку клінічних особливостей перебігу клімактеричного синдрому у обстежених жінок проводили шляхом обчислення менопаузального індексу (МІІ) в модифікації Е.В. Уварової та В.П. Сметнік до та після лікування. Вивчали особливості тиреоїдного гомеостазу: визначали вміст у сироватці крові тироксину вільного (Т₄вільн.), антитіл до тироглобуліну (АТТГ), антимікросомальних антитіл (АМС) радіологічним методом, тиротропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом до та після лікування. Визначали наступні імунологічні параметри: субпопуляції лімфоцитів – CD3+ (Т-лімфоцити), CD19+ (В-лімфоцити), CD16/56+ (природні кілери – ПК), CD3+4+ (Т-хелпери), CD3+8+ (Т-цитотоксик), активаційні маркери – CD69 на CD3+; CD11b на CD3+; CD62L на CD3+; CD71 на CD3+; HLA-DR на CD4+; HLA-DR на CD8+ методом проточної цитометрії до та після лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного лікування доведено ефективність застосованої терапії в усіх групах обстежених жінок. Так, се-

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний



Примітка: * різниця достовірна відносно показника до лікування ($p < 0,05$)

Рис. 1. Середні показники МПІ відносно вегето-судинних зрушень при застосуванні різних методів лікування

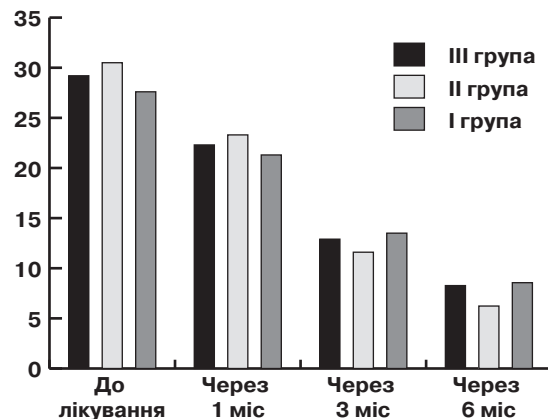
редні показники МПІ як щодо психоемоційних, так і вегето-судинних зрушень достовірно знизились в усіх групах протягом перших 3-х місяців терапії. При цьому темп редукції патологічної психоемоційної симптоматики був швидшим, ніж нормалізація вегето-судинних розладів (рис. 1, 2).

Що стосується впливу різних методів лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом, то результати показали, що застосування монотерапії естрогенами (дівігель) у жінок з АТ не впливало на показники тиреоїдного гомеостазу. А саме: рівень ТТГ до лікування складав $5,0 \pm 0,37$ мМо/л, після 3-х місяців лікування – $4,8 \pm 0,1$ мМо/л ($p > 0,05$); рівень $T_{4\text{вільн}}$ в сироватці крові до лікування був у межах $12,4 \pm 0,64$ пмоль/л, відповідно після лікування – $12,2 \pm 0,13$ пмоль/л ($p > 0,05$). В той же час застосування естроген-гестагенних препаратів у даного контингенту пацієнок (II та III групи) сприяло стабілізації тиреоїдного гомеостазу. Так, рівень ТТГ до лікування у жінок, які отримували дівігель+дуфастон, складав $4,6 \pm 0,23$ мМо/л, після 3-х місяців лікування – $3,7 \pm 0,32$ мМо/л, рівень $T_{4\text{вільн}}$ – відповідно $14,2 \pm 0,23$ та $12,0 \pm 0,21$ пмоль/л ($p < 0,05$ відносно показника до лікування). В групі жінок, яким призначали фемостон 1/10, середні показники ТТГ та $T_{4\text{вільн}}$ до лікування були $4,7 \pm 0,3$ мМо/л та $13,3 \pm 0,73$ пмоль/л, після лікування – відповідно $3,9 \pm 0,2$ мМо/л та $11,9 \pm 0,73$ пмоль/л ($p < 0,05$ відносно показника до лікування).

Не виявлено впливу монотерапії естрогенами на зниження рівня антитілоутворення, на відміну від пацієнок, які приймали естроген-гестагенну терапію, рівень АМС у обстежених жінок знизився вже протягом першого місяця лікування, а вміст АТТГ – лише після 6 місяців лікування в обох групах (табл. 1).

Порівнюючи ефективність лікування залежно від шляху введення естрогенів при призначенні дівігелю+дуфастон та фемостон 1/10, нами не було виявлено достовірної різниці, що свідчить про те, що спосіб введення естрогенів не має значення для отримання ефекту зниження антитиреоїдних антитіл, а саме: комбінація естрогенного та гестагенного компонентів відіграє вирішальну роль.

Дослідження лімфоцитарних субпопуляцій, експресії маркерів активації та молекул адгезії на лімфоцитах залежно від виду лікування (в якості контрольної групи було обстежено 20 жінок перименопаузального віку без патології ЩЗ, які не отримували лікування взагалі) протягом 6 місяців показали, що суттєвих змін у стані лімфоцитарних субпопуляцій після лікування як препаратами естрадіолу (дівігелю) – I група, так і



Примітка: * різниця достовірна відносно показника до лікування ($p < 0,05$)

Рис. 2. Середні показники МПІ відносно психоемоційних зрушень при застосуванні різних методів лікування

Таблиця 1
Середні показники вмісту АМС та АТТГ у жінок з хірургічною менопаузою на тлі аутоімунного тиреоїдиту при застосуванні різних методів лікування

Групи жінок	Термін дослідження	Показники	
		АМС, МО/мл	АТТГ, МО/мл
I (n=22)	До лікування	207,23±10,7	101,8±18,2
	Через 1 міс	196,54±18,7	92,7±13,9
	Через 3 міс	185,45±13,2	87,2±12,7
	Через 6 міс	179,94±11,3	84,3±13,9
II (n=27)	До лікування	245,8±19,2	112,6±15,1
	Через 1 міс	190,9±11,2 *	99,43±20,8
	Через 3 міс	178,6±12,7*	85,2±14,2
	Через 6 міс	152,4±13,1*	74,2±11,3*
III (n=26)	До лікування	189,53±10,7	115,6±16,1
	Через 1 міс	160,9±9,8*	100,5±17,2
	Через 3 міс	155,2±10,9*	82,7±15,3
	Через 6 міс	147,21±7,8*	72,3±13,8*

Примітка: * – різниця достовірна відносно показника до лікування ($p < 0,05$)

комбінованої терапії препаратами естрадіолу і прогестерону (дівігель+дуфастон та фемостон 1/10) – II та III групи пацієнок не було (табл. 2). Водночас за умов застосування гормональної терапії естрогенами у жінок з АТ спостерігалось зниження експресії HLA-DR на CD4+ хелперних клітинах і CD8+ цитотоксичних лімфоцитах, а також підвищення експресії L-селектину (CD62L) на T-лімфоцитах порівняно з жінками, які не отримували лікування (табл. 3). Застосування комбінованої естроген-гестагенної терапії також сприяло підвищенню експресії CD62L на T-лімфоцитах, проте зниження експресії HLA-DR на CD4+ і CD8+ клітинах, виявлене в разі застосування монотерапії естрогенами, було відсутнім.

Отже, зниження кількості активованих (HL-DR позитивних) CD4+ і CD8+ лімфоцитів, що відбувалося у жінок з АТ після лікування дівігелем, так само як і підвищення кількості T-лімфоцитів, що експресують L-селектин, слід розглядати як позитивний вплив лікування. Водночас лікування комбінованими препаратами дівігель+дуфастон та фемостон 1/10 не викликало

ТАРДИФЕРОН – золотий стандарт ВОЗ в ліченні залізодефіцитної анемії

Стан лімфоцитарних субпопуляцій у жінок з автоімунним тироїдитом залежно від лікування

Групи жінок	Субпопуляції лімфоцитів				
	CD3+	CD19+	CD16/56+	CD3+4+	CD3+8+
I (n=22)	71,25±4,15	9,50±2,87	13,25±4,12	43,75±3,49	27,00±2,91
II (n=27)	70,5±5,54	8,5±2,59	14,06±3,18	37,25±4,14	33,03±5,07
III (n=26)	70,5±5,54	8,5±2,59	14,06±3,18	37,25±4,14	33,03±5,07
Контрольна (n=20)	67,00±3,40	9,80±1,47	12,76±4,11	42,60±2,41	28,05±2,75

Таблиця 3

Експресія маркерів активації на лімфоцитах у жінок з автоімунним тироїдитом залежно від лікування

Групи жінок	Маркери активації на лімфоцитах					
	CD4+DR+	CD8+DR+	CD3+69+	CD3+71+	CD3+CD11b+	CD3+62L+
I (n=22)	3,25±0,8*	5,75±0,6*	5,25±0,65	2,75±0,41	16,75±2,65	40,25±5,1*
II (n=27)	5,00±0,35	6,75±1,87	6,75±2,93	2,25±0,84	19,50±3,85	38,00±2,5*
III (n=26)	5,01±0,32	6,72±1,02	6,73±2,89	2,23±0,45	19,52±3,71	38,02±2,9*
Контрольна (n=20)	5,00±0,12	9,20±1,13	6,80±1,85	3,40±1,92	17,00±2,88	29,40±1,03

Примітка: * – різниця достовірна відносно показника контрольної групи (p<0,05)

настільки суттєвих зрушень у експресії маркерів активації й молекул адгезії на лімфоцитах: єдиним наслідком такої терапії було підвищення Т-лімфоцитів, що експресували L-селектин. Це свідчить про те, що прогестерон частково нівелює або пом'якшує імуносупресивну дію естрадіолу.

З точки зору розвитку патології щитовидної залози, що супроводжується автоімунним компонентом, імунологічна ситуація, яка спостерігалася в разі застосування естрогенами, уявляється більш сприятливою, ніж та, що мала місце після застосування естроген-гестагенної терапії, проте у нашому дослідженні це не підтверджується даними лабораторних досліджень. У жінок, які знаходилися на монотерапії естрогенами (I група), не відбувалося стабілізації тироїдного гомеостазу та зниження титру антитироїдних антитіл. Водночас жінки, які отримували комбіновану естроген-гестагенну терапію (II та III групи), мали поліпшення тироїдного гомеостазу та зниження антитілоутворення.

ВИСНОВКИ

1. Застосування монотерапії естрогенами у жінок з автоімунним тироїдитом поряд із зворотним розвитком клінічної симптоматики клімактеричного синдрому не впливає на показники тироїдного гомеостазу, рівень антитілоутворення та ступінь вираженості автоімунного процесу.

2. Застосування естроген-гестагенної терапії (незалежно від шляху введення естрогенів) у даного контингенту пацієнток сприяє як зворотному розвитку клінічної симптоматики клімактеричного синдрому, так і стабілізації тироїдного гомеостазу, зниженню рівня антитироїдних антитіл та поліпшенню імунологічної реактивності, що вказує на доцільність переважного застосування естроген-гестагенних препаратів у жінок з автоімунним тироїдитом з метою лікування синдрому хірургічної менопаузи.

Особенности лечения синдрома хирургической менопаузы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом А.О. Исламова

Изучены особенности лечения хирургической менопаузы у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Установлено, что применение эстроген-гестагенной терапии у данного контингента пациенток способствует

стабилизации тироидного гомеостаза, что указывает на преимущество применения эстроген-гестагенных препаратов у женщин с аутоиммунным тиреоидитом для лечения синдрома хирургической менопаузы.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, хирургическая менопауза, эстрогены, эстроген-гестагенная терапия.

Peculiarities of treatment in women with surgical menopause and autoimmune thyroiditis A.O. Islamova

The aim of this study was analysis influence hormone replacement therapy in women with surgical menopause with autoimmune thyroiditis. These results allows to make conclusion that using estrogen-gestagens therapy is method of chose treatment for women with surgical menopause and autoimmune thyroiditis.

Keywords: autoimmune thyroiditis, surgical menopause, estrogen, estrogen-gestagens therapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Deborah J. Anderson. Immunologic of menopause. Menopause. Biology. Edited by Rogerso A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcbs; 2000: 353–356.
- Druckmann R., Ruby J. HRT treatment in menopause – it's time for a more differentiated approach. Menopause Review 1999; IV: 1334–1341.
- Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Заболевания щитовидной железы. И.И. Дедов (ред.): Методические рекомендации. Серия: Интеллектуальные технологии. М; 1996.
- Черенко М.П., Эгнатовський Ю.В., Антонів В.Р., Черенко С.М. Про динаміку та лікування захворювань щитовидної залози в Київському регіоні після вибуху на ЧАЕС. Тези доп. на радіобіологічному конгресі України. Дніпропетровськ–Київ; 1995: 35–37.
- Дубовик В.М. Післяопераційна реабілітація хворих на автоімунний тироїдит з використанням низькоінтенсивного лазерного випромінювання. В: Актуальні проблеми ендокринології: сучасні діагностичні та лікувальні технології: 36. лекцій та тез. Харків; 2004: 123–127.
- Каминский А.В. Актуальные вопросы терапии при хроническом аутоиммунном тиреоидите: применение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов. Укр. мед. часопис 2004; 4 (42): 40–48.
- Зелинский А.А., Чумак З.В., Татарчук Т.Ф. Климактерический период (избранные главы). Одесса: ОКФА; 2003.
- Сметник В.П. Принципы заместительной гормональной терапии в климактерии. Вестн. РАН 1997; 2: 34–38.
- Olsen N.J., Kovacs W.J. Gonadal steroids and immunity. Endocrine Rev. 1996; 17 (4): 369–384.
- Da Silva J.A., Hall G.M. The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin. Rheumatol. 1992 Feb; 6: 196–219, 18–25.

ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний