

ЛІКУВАННЯ ХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Сьогодні проблема поєднання патології репродуктивної системи та щитоподібної залози (ЩЗ) стає все більш важливою. Для українських жінок вона особливо актуальна, тому що значна частина України складається з ендемічних за зобом районів. Останніми роками зареєстровано чітку тенденцію до зниження функціональної активності ЩЗ та резервів її компенсації як у випадку вогнищевих форм, так і всієї тиреоїдної патології. Причиною підвищення частоти захворювань ЩЗ є насамперед екологічні чинники, в т.ч. наслідки аварії на ЧАЕС [1, 5]

Доведено, що функціональні порушення і захворювання ЩЗ зустрічаються у 5-10 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Значна частина цих захворювань сягає піка в менопаузальному періоді і часто має аутоімунну природу [4, 7, 17]. Аутоімунний тиреоїдит (АТ) – це найбільш розповсюджене захворювання ЩЗ як у нашій країні, так і у світі. В Україні АТ становить до 46% усієї тиреоїдної патології [4, 7]. На АТ жінки хворіють у 50 разів частіше за чоловіків, пік захворюваності припадає саме на клімактеричний період [17]. Однак, незважаючи на високу частоту як клімактеричних розладів, так і АТ, все ще не розроблено методів профілактики та лікування цього контингенту пацієнток, особливо на фоні хірургічної менопаузи.

Отже, першочерговими і головними серед менопаузальних змін вважаються гормональні (дефіцит естрогенів), і замісна гормональна терапія (ЗГТ) є найбільш патогенетично обґрунтованою серед існуючих лікувально-профілактичних засобів. Враховуючи доведену численними дослідженнями досить високу ефективність ЗГТ у лікуванні клімактеричних розладів [2, 6, 8, 11], ми поставили за мету дослідити клінічну ефективність застосування естрогенів, естроген-гестагенних препаратів та комбінації трансдермальних естрогенів із гестагенами в лікуванні клімактеричних розладів у жінок з хірургічною та природною менопаузою на фоні АТ.

Відомі способи лікування синдрому гістероваріоектомії у жінок без патології ЩЗ включають ЗГТ 17β-естрадіолу валератом та його деривативами перорально чи трансдермально [2, 6, 8]. Даних щодо використання препаратів ЗГТ, а саме естрогенів, у пацієнток з аутоімунними захворюваннями небагато, і нерідко вони досить неоднозначні. Доведено, що

естрогени впливають на імунну відповідь, чинячи дозозалежний вплив на Т-, В-лімфоцити та на імунну систему в цілому. Естрогени малими дозами виявляють імуномодулюючу дію, сприяючи відновленню порушень імунологічної реактивності, що розвиваються на фоні їх дефіциту [12, 14, 17]. Сьогодні є деякий позитивний досвід прийому естрогенів дозою, передбаченою ЗГТ, у жінок із ревматоїдним артритом та іншими Т-клітинними аутоімунними захворюваннями. У той же час негативний ефект спостерігається у жінок з В-клітинними захворюваннями, такими як антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та ін. [13, 15].

Зміни вмісту статевих стероїдних гормонів та показників аутоімунного процесу з віком деякою мірою можна пояснити саме впливом статевих стероїдів на імунну систему. Відомо, що адекватна імунна відповідь зумовлена гормональним гомеостазом, і будь-які його зміни призводять до порушення нормальної імунологічної реактивності і, відповідно, навпаки. Так, в умовах дефіциту естрогенів, тобто в менопаузі, підвищується рівень таких субпопуляцій Т-лімфоцитів, як CD8+, CD3+ та CD5+; значно знижується співвідношення CD4+/CD8+, підвищується активність природних кілерів, збільшується кількість та зростає активність В-лімфоцитів [12, 16]. Щодо впливу прогестерону на стан імунної відповіді, то відомо, що прогестерон при нормальному його метаболізмі стимулює реакцію перемикання Т-хелперів 1-го та 2-го типу і впливає на процес їх диференціації [14, 16].

Враховуючи все вищевикладене, метою даного дослідження було визначення найбільш ефективного методу лікування хірургічної менопаузи у жінок з АТ та шляху введення естрогенів (перорально чи трансдермально) і встановлення особливостей стану тиреоїдної системи



Г.О. ІСЛАМОВА

к.мед.н., науковий співробітник
відділення ендокринної
гінекології Інституту педіатрії,
акушерства та гінекології
НАМН України

ТАБЛИЦЯ 1.

Групи жінок	Термін дослідження	Показники	
		АМС, МО/мл	АТТГ, МО/мл
I (n = 22)	До лікування	207,23 ± 10,6	101,8 ± 18,2
	Через 1 міс	196,55 ± 18,4	92,7 ± 13,1
	Через 3 міс	185,45 ± 13,1	87,2 ± 12,7
	Через 6 міс	179,94 ± 11,2	84,3 ± 13,8
II (n = 27)	До лікування	245,8 ± 19,2	112,6 ± 15,1
	Через 1 міс	190,1 ± 11,4 *	99,33 ± 20,1
	Через 3 міс	178,5 ± 12,6*	85,1 ± 14,2
	Через 6 міс	152,4 ± 13,1*	74,1 ± 11,3*
III (n = 26)	До лікування	191,53 ± 10,6	115,3 ± 16,5
	Через 1 міс	160,4 ± 9,8*	100,7 ± 17,5
	Через 3 міс	154,2 ± 10,9*	82,6 ± 15,1
	Через 6 міс	145,21 ± 7,8*	72,2 ± 13,8*

ТАБЛИЦЯ 1.

СЕРЕДНІ ПОКАЗНИКИ ВМІСТУ АМС ТА АТТГ У ЖІНОК З ХІРУРГІЧНОЮ МЕНОПАУЗОЮ НА ФОНІ АТ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

* Різниця вірогідна відносно до показника до лікування (p < 0,05)

та імунологічної реактивності при монотерапії естрогенами та естроген-гестагенними препаратами. При виборі гестагена ми оцінювали не лише його прогестагенну активність, а й наявність чи відсутність будь-яких побічних, залишкових ефектів, що виникають внаслідок взаємодії їх з естрогенними, андрогенними та іншими гормональними рецепторами. У зв'язку з цим доцільно надавати перевагу похідним прогестерону, позбавленим андрогенної, естрогенної та кортикостероїдної активності, які мають антиандрогенні та антиестрогенні властивості, що забезпечує їх хорошу переносимість і необхідний спектр дії. Зважаючи на це, нами було обрано дідрогестерон.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усіх обстежених жінок із хірургічною менопаузою та АТ було розподілено на три групи з урахуванням схеми лікування: I група – 23 пацієнтки, які отримували монотерапію естрогенами (дівігель 1 г/доб трансдермалью); II група – 28 жінок, яким здійснювали комбіновану естроген-гестагенну терапію (дівігель 1 г та дідрогесте-

ТАБЛИЦЯ 2.

Групи жінок	CD3+	CD19+	CD16/56+	CD3+4+	CD3+8+
I (n = 23)	70,25 ± 4,10	9,51 ± 2,86	13,05 ± 4,15	43,65 ± 3,41	27,01 ± 2,91
II (n = 28)	70,05 ± 5,04	8,52 ± 2,59	14,16 ± 3,17	37,25 ± 4,14	33,03 ± 5,07
III (n = 25)	71,3 ± 5,55	8,51 ± 2,54	14,26 ± 3,11	37,05 ± 4,13	33,13 ± 5,17
Контрольна (n = 22)	66,05 ± 3,40	9,81 ± 1,47	12,78 ± 4,12	42,60 ± 2,42	28,15 ± 2,74

ТАБЛИЦЯ 2.

СТАН ЛІМФОЦИТАРНИХ СУБПОПУЛЯЦІЙ У ЖІНОК З АТ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛІКУВАННЯ

рон 10 мг *per os* на добу); III група – 25 осіб, які приймали фемостон 1/10 (1 таблетка на добу) протягом 6 міс. Групи були порівнянні за віком, індексом маси тіла, ступенем вираженості клімактеричного синдрому.

Вивчали особливості тиреоїдного гомеостазу: до та після лікування визначали вміст у сироватці крові вільного тироксину (Т4), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), антимікросомальних антитіл (АМС) радіологічним методом, тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом. Методом проточної цитометрії до і після лікуван-

ня визначали такі імунологічні параметри: субпопуляції лімфоцитів CD3+ (Т-лімфоцити), CD19+ (В-лімфоцити), CD16/56+ (природні кілери), CD3+4+ (Т-хелпери), CD3+8+ (Т-цитотоксичні), активаційні маркери CD69 на CD3+; CD11b на CD3+; CD62L на CD3+; CD71 на CD3+; HLA-DR (головний комплекс гістосумісності) на CD4+; HLA-DR на CD8+.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження показали, що застосування монотерапії естрогенами у жінок з АТ не впливало на показники тиреоїдного гомеостазу. Так, рівень ТТГ до лікування становив $5,1 \pm 0,36$ мМО/л, після трьох місяців лікування – $4,7 \pm 0,1$ мМО/л (p > 0,05). Рівень Т4 до лікування знаходився в межах $12,1 \pm 0,63$ пмоль/л, після лікування – $12,0 \pm 0,11$ пмоль/л (p > 0,05). У той же час використання естроген-гестагенних препаратів у цього контингенту пацієнток (II та III групи) сприяло стабілізації тиреоїдного гомеостазу. Так, концентрація ТТГ до лікування у жінок, які отримували дівігель + дуфастон, становила $4,7 \pm 0,21$ мМО/л, після трьох місяців лікування – $3,8 \pm 0,31$ мМО/л; рівень Т4 відповідно – $14,6 \pm 0,22$ та $12,0 \pm 0,21$ пмоль/л (p < 0,05; відносно до показника до лікування). У групі жінок, які приймали фемостон 1/10, середні показники ТТГ та Т4 до лікування були відповідно $4,7 \pm 0,3$ мМО/л і $13,3 \pm 0,73$ пмоль/л; після лікування – $3,9 \pm 0,2$ мМО/л та $11,9 \pm 0,73$ пмоль/л (p < 0,05; відносно до показника до лікування).

Не було виявлено впливу монотерапії естрогенами на зниження рівня антитілоутворення. На відміну від груп пацієнток, яким призначали естроген-гестагенну терапію, рівень АМС у обстежених жінок вірогідно знизився вже протягом першого місяця лікування, а вміст АТТГ – лише після 6 міс лікування в обох групах (табл. 1).

Отже, порівнюючи ефективність лікування в залежності від шляху введення естрогенів при призначенні препаратів дівігель + дуфастон та фемостон 1/10, нами не було виявлено вірогідної різниці. Це свідчить про те, що спосіб введення естрогенів не має значення для отримання ефекту зниження антитиреоїдних антитіл, а вирішальну роль відіграє саме комбінація естрогенного та гестагенного компонентів.

При дослідженні лімфоцитарних субпопуляцій, експресії маркерів активації і молекул адгезії на лімфоцитах в залежності від виду лікування (були обстежені 22 жінки контрольної групи перименопаузального віку без патології ЩЗ, які не отримували лікування взагалі) протягом 6 міс не виявлено суттєвих змін у стані лімфоцитарних субпопуляцій після терапії як препаратом естрадіолу (I група), так і після комбінованої терапії препаратами естрадіолу і прогестерону (II та III групи пацієнток) (табл. 2).

Таким чином, зниження кількості активованих (HL-DR-позитивних) CD4+ і CD8+ лімфоцитів, що відбувалося у жінок з АТ після лікування дівігелем, так як і збільшення кількості Т-лімфоцитів, що експресують L-селектин, слід розглядати як позитивний вплив лікування. Разом із тим лікування комбінованими препаратами дівігель + дуфастон та фемостон 1/10 не викликало настільки суттєвих зсувів у експресії маркерів активації і молекул адгезії на лімфоцитах. Єдиним наслідком такої терапії було підвищення Т-лімфоцитів, що експресували L-селектин (табл. 3). Це свідчить про те, що прогестерон частково пригнічує або пом'якшує імуносупресивну дію естрадіолу.

ВИСНОВКИ

Із точки зору розвитку патології ЩЗ, що супроводжується аутоімунною агресією, імунологічна ситуація, яка спостерігалася при застосуванні естрогенів, уявляється більш сприятливою, ніж та, що мала місце після застосування естроген-гестагенної терапії. Однак у нашому дослідженні це не підтверджується результатами лабораторних досліджень. У жінок, які знаходилися на монотерапії естрогенами (I група), не відбувалося стабілізації тиреоїдного гомеостазу та зниження титру антитиреоїдних антитіл. Водночас у жінок, які отримували комбіновану естроген-гестагенну терапію (II та III група), виявлено покращання тиреоїдного гомеостазу та зниження антитілоутворення.

Отже, в результаті проведеного нами дослідження можна зробити наступні висновки:

1. Застосування монотерапії естрогенами у жінок з АТ не впливає на показники тиреоїдного гомеостазу, рівень антитілоутворення та ступінь вираженості аутоімунного процесу.

2. Проведення естроген-гестагенної терапії (незалежно від шляху введення естрогенів) у даного контингенту пацієнток сприяє стабілізації тиреоїдного гомеостазу, зниженню рівня антитиреоїдних антитіл та покращанню імунологічної реактивності. Усе це вказує на доцільність застосування переважно естроген-гестагенних препаратів у жінок з АТ з метою лікування синдрому хірургічної менопаузи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Под ред. Л.И. Бравермана. Болезни щитовидной железы – М.: Медицина, 2000, 432 с.
2. Вихляева Е.М. Стратегия заместительной гормональной терапии при постменопаузальном синдроме // Материалы симпозиума фирмы «Орион Корпорейшн». – М., 2002. – С. 22-34.
3. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М., 2006. – С. 260-265.
4. Дубовик В.М. Післяопераційна реабілітація хворих на аутоімунний тиреоїдит з використанням низькоінтенсивного лазерного випромінювання // Актуальні проблеми ендокри-

ТАБЛИЦЯ 3.

Групи жінок	CD4+DR+	CD8+DR+	CD3+69+	CD3+71+	CD3+CD11b+	CD3+62L+
I (n = 23)	3,21 ± 0,8*	5,76 ± 0,5*	5,24 ± 0,66	2,74 ± 0,39	16,65 ± 2,65	40,24 ± 5,2*
II (n = 28)	5,01 ± 0,36	6,74 ± 1,88	6,74 ± 2,91	2,23 ± 0,85	19,51 ± 3,83	38,01 ± 2,6*
III (n = 25)	5,02 ± 0,33	6,73 ± 1,12	6,72 ± 2,81	2,22 ± 0,46	19,53 ± 3,72	38,03 ± 2,8*
Контрольна (n = 22)	5,01 ± 0,02	9,21 ± 1,11	6,81 ± 1,84	3,41 ± 1,93	17,01 ± 2,87	29,41 ± 1,13

нології: сучасні діагностичні та лікувальні технології. Зб. лекцій та тез. – Х., 2004. – С. 123-127.

5. Довідник лікаря-ендокринолога. Під ред. М.Д.Тронька. – К., 2010. – 460 с.

6. Зелинский А.А., Чумак З.В., Татарчук Т.Ф. Климактерический период (избранные главы). – Одесса: ОКФА, 2003. – 242 с.

7. Каминский А.В. Актуальные вопросы терапии при хроническом аутоиммунном тиреоидите: применение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов // Український медичний часопис. – 2004. – № 4/42. – С. 40-48.

8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М., 2001. – 247 с.

9. Сметник В.П. Климактерические расстройства и принципы заместительной терапии // Терапевт. архив. – 2005. – Т. 67, № 10. – С. 70-74.

10. Татарчук Т.Ф. Течение менопаузы на фоне хронического стресса // Антиэйджинг. – 2009. – № 4 (38). – С. 149-152.

11. Татарчук Т.Ф., Єфименко О.А., Мигайчук М.В. Особливості перебігу перименопаузи в жінок на тлі психоемоційної дезадаптації // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 132-134.

12. Эндокринная гинекология (клинические очерки) Под ред. Татарчук Т.Ф., Сольского Я.П. – К.: Заповіт, 2003. – 300 с.

13. Da Silva J.A., Hall G.M. The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin. Rheumatol., 6: 196-219. – 1992 Feb. – P. 18-25.

14. Deborah J. Anderson Immunologic of menopause. Menopause. Biology. Edited by Rogerso A. Lobo, Jennifer Kelsey, Robert Marcbs. – 2000. – P. 353-356.

15. Druckmann R., Ruby J. HRT treatment in menopause – it's time for a more differentiated approach // Menopause Review. – 1999. – Vol. IV. – P. 1334-1341.

16. Olsen N.J., Kovacs W.J. Gonadal steroids and immunity // Endocrine Rev. – 1996. – Vol.17. – N 4. – P. 369-384.

17. Schindler A.E. Thyroid function and postmenopause // Gynecol. Endocrinology 2003; 17: 79-85.

ТАБЛИЦЯ 3.
ЕКСПРЕСІЯ МАРКЕРІВ АКТИВАЦІЇ НА ЛІМФОЦИТАХ ЖІНОК З АТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛІКУВАННЯ

* Різниця вірогідна відносно до показника контрольної групи (p < 0,05)



Спосіб введення естрогенів при лікуванні АТ у жінок із хірургічною менопаузою не має значення для отримання ефекту зниження антитиреоїдних антитіл: вирішальну роль відіграє комбінація естрогенного та гестагенного компонентів: