

© КЛЮКИНА Л.А., 2017

УДК 615.357.03:618.177-021.6:616.441-002

Клюкина Л.А.

ГОРМОНАЛЬНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, 119991

Для корреспонденции: Клюкина Лидия Александровна — студентка VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

В настоящее время проблема гормональной контрацепции у женщин с аутоиммунным тиреоидитом достаточно актуальна и малоизучена. Существует очень небольшое количество работ, посвященных изучению эффективности и приемлемости гормональных контрацептивов у данной группы женщин. В настоящем обзоре литературы рассматриваются особенности репродуктивного здоровья женщин с аутоиммунным тиреоидитом и проводится оценка влияния гормональных контрацептивов на течение основного заболевания и параметры иммунной системы у пациенток репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; гормональные контрацептивы; репродуктивное здоровье.

Для цитирования: Клюкина Л.А. Гормональная контрацепция у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2017; 4(2): 73—76.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-73-76>

Klyukina L.A.

HORMONAL CONTRACEPTION IN AUTOIMMUNITY THYROIDITIS FEMALE PATIENTS OF THE REPRODUCTIVE AGE

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

At present, the problem of hormonal contraception in women with autoimmune thyroiditis is quite relevant and poorly understood. There is a few works devoted to the study of the effectiveness and acceptability of hormonal contraceptives in this group of women. This review considers characteristics of the reproductive health of autoimmune thyroiditis female patients and assesses the effect of hormonal contraceptives on the course of the underlying disease and the indices of the immune system in autoimmune thyroiditis female patients of the reproductive age.

Keywords: autoimmune thyroiditis; hormonal contraceptives; reproductive health.

For citation: Klyukina L.A. Hormonal contraception in autoimmunity thyroiditis female patients of the reproductive age. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2017; 4(2): 73—76. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-2-73-76>

For correspondence: Lidiya A. Klyukina, 6th year student of the Faculty of Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: lidiaklyukina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 21.03.2017
Accepted 07.04.2017

Проблема влияния эстрагенитальной патологии, в том числе и аутоиммунной, на фертильное здоровье женщин в настоящее время вызывает большой интерес и активно изучается. В соответствии с литературными данными одним из наиболее часто диагностируемых аутоиммунных заболеваний у женщин фертильного возраста является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), распространенность которого составляет порядка 5—26% [1].

Обзор литературных данных показывает, что изменения репродуктивной функции женщин при аутоиммунном тиреоидите изучены недостаточно. Мало изучен также вопрос о том, как именно гормональная контрацепция (ГК) влияет на клиническое течение АИТ, в том числе на иммунологические показатели, а значит, не определен оптимальный метод гормональной контрацепции у этой группы женщин. По данным

литературы, мнения авторов в отношении этой проблемы противоречивы: D.A. Chistiakov в своем сообщении указывает на неблагоприятное действие гормональной контрацепции на гуморальный иммунитет; есть сообщения с указанием на то, что под влиянием эстрогенов происходит увеличение уровня антител к тиреопероксидазе [2]; в одной из работ показано, что уровень антитиреоидных аутоантител не изменяется под воздействием гормональных контрацептивов [3]; также ряд исследователей предполагают, что гормональная контрацепция вызывает иммуносупрессивный эффект и, следовательно, неблагоприятного влияния на уровень аутоантител к щитовидной железе (ЩЖ) не оказывает [4]. Таким образом, вопрос о способе гормональной контрацепции, применение которого стало бы не только высокоэффективным и оптимальным, но и не было сопряжено с риском неблагоприятного влияния в

отношении аутоиммунного тиреоидита у фертильных женщин, в настоящее время требует пристального и детального изучения.

Аутоиммунный тиреоидит является Т-клеточно-опосредованным аутоиммунным заболеванием, поэтому исследование особенностей лимфоцитарного звена иммунной системы при АИТ также вызывает большой интерес. В зарубежной литературе указано, что у пациенток с АИТ уровни Т-киллеров, естественных киллеров (NK-клеток), Т-хелперов повышены, а соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров снижено. Уровни Т-хелперов, Т-супрессоров, естественных киллерных клеток, В-клеток практически такие же, как и у здоровых женщин [4]. По мнению отечественных авторов, у женщин с АИТ отмечаются высокий уровень Т-хелперов, низкий уровень цитотоксических Т-лимфоцитов, высокий уровень Т-киллеров и относительно нормальные значения NK- и В-клеток [5]. Также существуют данные исследований, в которых достоверных различий между указанными выше показателями у женщин с АИТ и с его отсутствием выявлено не было, их средние значения были в пределах нормы [4].

Хронический аутоиммунный тиреоидит относится к группе органоспецифических аутоиммунных тиреопатий, причиной которых служит генетически обусловленный дефект иммунологической толерантности к антигенам ЩЖ, что приводит к её аутоиммунному разрушению [6]. В исходе аутоиммунного тиреоидита развивается первичный гипотиреоз, который у женщин репродуктивного возраста встречается в 2% случаев [7]. Основу патогенеза клинических проявлений гипотиреоза составляет нарушение энергетического обмена вследствие недостатка тиреоидных гормонов, что приводит к снижению основного обмена [8]. Далее в результате метаболических изменений возникают нарушения функционирования различных органов и систем, в том числе развиваются клинические проявления дисфункции репродуктивной системы [9]. Наличие гипотиреоза обуславливает развитие вторичной гиперпролактинемии, галактореи и различных нарушений менструального цикла. Данные дисфункции обусловлены прежде всего гиперпродукцией гипоталамусом тиреотропин-рилизинг-гормона и его стимулирующим эффектом на продукцию тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина [7]. Длительное существование гипотиреоза в некомпенсируемом состоянии приведет к длительной стимуляции аденогипофиза и развитию вторичной аденомы гипофиза, но при компенсации гипотиреоза произойдет ее обратное развитие [10].

Важно помнить, что гипотиреоз, который длительное время существует в некомпенсируемом состоянии, приводит к овulatoryной дисфункции и развитию бесплодия. По данным зарубежной литературы, гипотиреоз выявляется у 2—34% женщин, страдающих бесплодием [7]. М. Arojoki и соавт. (2000 г.) в своем исследовании обнаружили, что из 299 бесплодных женщин гипотиреоз встречался у 4% (в том числе манифестный

у 3,3%), причем у 6,3% он сочетался с овulatoryной дисфункцией, у 4,8% — с идиопатическим бесплодием, и у 2,6% — с трубно-перитонеальным бесплодием, но достоверных различий между группами выявлено не было [11].

В настоящее время гормональные контрацептивы принимают более 70 млн женщин во всем мире [12], и их количество ежедневно растет. Женщины с АИТ также не являются исключением, но для них прием препаратов должен быть безопасным прежде всего в отношении основного заболевания.

Приём комбинированных оральных контрацептивов и гестагенных препаратов в течение 12 мес достоверно приводит к уменьшению размеров щитовидной железы [1, 13].

Мнения разных авторов в отношении влияния ГК на лимфоцитарное звено иммунной системы неоднозначны. В организме женщины эстроген и прогестерон подавляют активность Т-хелперов I типа (клеточный иммунитет) и усиливают активность Т-хелперов II типа (гуморальный иммунитет) [13]. В работе E.J. Gitlay (2000 г.) показано, что существенных изменений количества Т-хелперов и Т-супрессоров при приеме ГК не происходило. Данные I. Auerbach и соавт. (2002 г.) свидетельствуют, что прием низкодозированных гормональных контрацептивов приводит к увеличению показателей Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток. В исследованиях отечественных авторов при приеме в течение 12 мес низкодозированных гормональных контрацептивов значимых изменений в показателях лимфоцитарного звена иммунной системы выявлено не было [4]. Однако применение гестагенных препаратов сопровождалось понижением уровня NK-клеток, что свидетельствует об иммуносупрессивном эффекте, а следовательно, позитивном влиянии гестагенов на течение АИТ [4].

Вопрос о характере изменения функциональной активности щитовидной железы при приёме гормональных контрацептивов активно изучается. Имеются данные, что образование тироксинсвязывающего глобулина в печени увеличивается под действием эстрогенов, это приводит к снижению уровня свободного тироксина (Т4св.). Однако в работе I. Duijkerset и соавт. (2004 г.) показано, что значимых изменений уровня Т4св. при приеме гормональных контрацептивов не происходит [14]. Согласно данным R.A. Fayer-Hosken и соавт., чувствительность к ТТГ тиреоцитов увеличивается под действием эстрогенов, а значит, если продукция эстрогенов повышена, можно предположить повышение функции ЩЖ [1]. Однако O.M. Моисеева и Д.А. Алиева считают, что отрицательной динамики уровней ТТГ и Т4св. при приеме ГК не происходит [цит. по: 4]. По данным отечественных авторов, отрицательное влияние ГК на уровни ТТГ и Т4св. отсутствует, а следовательно, в отношении функциональной активности щитовидной железы их применение безопасно, причем достоверно значимых изменений гормональных показателей ЩЖ

при приеме низкодозированных и микродозированных гормональных контрацептивов обнаружено не было [1, 4, 14]. Применение гестагенных препаратов также не сопровождалось изменением уровней гормонов щитовидной железы [4].

Одним из основных диагностических признаков АИТ является наличие аутоантител к клеткам ЩЖ, а именно: антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). Как известно, повышение уровня АТ-ТПО в связи с их цитотоксическими свойствами является показателем аутоиммунного воспаления ЩЖ. АТ-ТГ такими свойствами не обладают, но они способны гидролизировать молекулы тиреоглобулина (ТГ) на мелкие фрагменты, которые могут быть устойчивыми к воздействию ТПО. Поэтому на поздних стадиях АИТ выявляется уменьшение продукции ТГ. Важно отметить, что в настоящее время описаны единичные исследования о том, что действие эстрогенов увеличивает синтез АТ-ТПО. В исследовании А.Н. Акопян и соавт. показано, что прием гестагена дезогестрела сопровождается понижением уровня АТ-ТПО у пациенток с АИТ [13]. Однако, по данным I. Bulow Pedersen и соавт. (2006 г.), прием ГК снижает аутоагрессию и не сопровождается изменениями показателей антител к щитовидной железе [3]. Согласно данным отечественных исследований, прием микродозированных и низкодозированных гормональных препаратов в течение 12 мес приводит к достоверно значимому снижению в крови уровня АТ-ТГ и АТ-ТПО [1, 4, 14]. Однако в результате приема гестагенных препаратов в течение 12 мес было выявлено снижение только АТ-ТПО [4, 13]. Таким образом, уменьшение синтеза аутоантител при приеме гормональных контрацептивов свидетельствует об их иммуносупрессивном действии и уменьшении аутоагрессии клеточного иммунитета к ткани щитовидной железы.

Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема приемлемости гормональных контрацептивов у пациенток с АИТ изучается достаточно активно. Анализ существующих литературных данных свидетельствует о том, что приём гормональных контрацептивов, как комбинированных оральных контрацептивов, так и гестагенных препаратов, на функцию щитовидной железы не влияет и безопасен у пациенток с АИТ. Важным аспектом является и отсутствие отрицательного действия на объём щитовидной железы при приеме данных препаратов. Выявленное снижение продукции аутоантител к ткани щитовидной железы позволяет предположить наличие иммуносупрессивного действия гормональных контрацептивов, а следовательно, снижение аутоагрессии иммунитета к ткани щитовидной железы, что является важным аспектом для назначения гормональных контрацептивов пациенткам репродуктивного возраста, страдающим аутоиммунным тиреоидитом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пологойко Г.П. Гормональная контрацепция у женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; (5): 45-51.
2. Strieder T.G.A., Prummel M.F., Tijssen J.G.P., Endert E., Wilmar M. et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 396-401.
3. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (1): 39-45.
4. Мгерян А. Н. *Гормональная контрацепция у женщин с аутоиммунным тиреоидитом: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2010.
5. Сухих Г.Т., Межевитинова Е.А., Акопян А.Н., Кречетова Л.В., Зиганшина М.М. Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреоидита и дефицит магния у женщин репродуктивного возраста на фоне гормональной контрацепции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2007; (5): 97-101.
6. Лукьянчиков В.С. Хронический аутоиммунный тиреоидит как предиктор и предшественник метаплазии. *Клин. мед.* 2013; (11): 63-7.
7. Михайлова С.В., Зыкова Т.А. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; (8): 26-31.
8. Титова Л.Ю., Аристархов В.Г., Пузин Д.А. Гипотиреоз и беременность. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2013; (2): 97-101.
9. Барроу Дж.Н. Щитовидная железа и репродукция. В кн.: Барроу Дж.Н. *Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ.* М.: Медицина; 1998; т. 1: 587-612.
10. Фадеев В.В. Гипотиреоз и репродуктивная функция женщины. *Врач.* 2003; (6): 29-31.
11. Arojoki M. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol. Endocrinol.* 2000; 14 (2): 127-31.
12. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Киселева И.А., Хашенко Е.П. Гормональная контрацепция как тренд современного образа жизни. *Medica Mentе. Лечим с умом.* 2015; (1): 38-40.
13. Пологойко Г.П., Ярмолинская М.И., Лекарева Т.М. Гормональная контрацепция гестагеном дезогестрелом у женщин с диффузным нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013; (6): 40-6.
14. Маркин И.О., Соколова Т.М., Макаров Т.Ю., Усова А.В., Дубкова Е.А. Влияние гормональной контрацепции на течение аутоиммунного тиреоидита у женщин репродуктивного возраста. *Медицина и образование в Сибири.* 2015; (3): 56.

REFERENCES

1. Pologoyko G.P. Hormonal contraception in women with diffuse non-toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2013; (5): 45-51. (in Russian)
2. Strieder T.G.A., Prummel M.F., Tijssen J.G.P., Endert E., Wilmar M. et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 396-401.
3. Bulow Pedersen I., Laurberg P., Knudsen N. et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol.* 2006; 154 (1): 39-45.
4. Mgeryan A.N. *Hormonal Contraception in Women with Autoimmune Thyroiditis: Diss.* Moscow; 2010. (in Russian)
5. Sukhikh G.T., Mezhevitinova E.A., Akopyan A.N., Kretchetova L.V., Ziganshina M.M. Immunological aspects of autoimmune thyroiditis and magnesium deficiency in women of reproductive age

- on the background of hormonal contraception. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; (5): 97-101. (in Russian)
6. Luk'yanchikov V.S. Chronic autoimmune thyroiditis as a predictor and precursor of metaplasia. *Klin. med.* 2013; (11): 63-7. (in Russian)
 7. Mikhaylova S.V., Zykova T.A. Autoimmune thyroid diseases and reproductive disorders in women. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; (8): 26-31. (in Russian)
 8. Titova L.Yu., Aristarkhov V.G., Puzin D.A. Hypothyroidism and pregnancy. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2013; (2): 97-101. (in Russian)
 9. Barrou J.N. Thyroid and reproduction. In: Barrou J.N. *Reproductive endocrinology [Reproduktivnaya endokrinologiya]*: Transl. from Engl. Moscow: Meditsina; 1998; Vol. 1: 587-612. (in Russian)
 10. Fadeyev V.V. Hypothyroidism and reproductive function of a woman. *Vrach*. 2003; (6): 29-31. (in Russian)
 11. Arojoki M. et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol. Endocrinol.* 2000; 14 (2): 127-31.
 12. Buralkina N.A., Batyrova Z.K., Kiseleva I.A., Khashchenko E.P. Hormonal contraception as a trend of modern way of life. *Medica Mente. Lechim s umom*. 2015; (1): 38-40. (in Russian)
 13. Pologoyko G.P., Yarmolinskaya M.I., Lekareva T.M. Hormonal contraception with gestagene desogestrel in women with diffuse non-toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013; (6): 40-6. (in Russian)
 14. Markin I.O., Sokolova T.M., Makarov T.Yu., Usova A.V., Dubkova E.A. Influence of hormonal contraception on the course of autoimmune thyroiditis in women of reproductive age. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*. 2015; (3): 56. (in Russian)

Поступила 21.03.2017

Принята к печати 07.04.2017