ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН НА ТЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

[И. О. Маринкин](#), [Т. М. Соколова](#), [К. Ю. Макаров](#), [А. В. Усова](#), [Е. А. Дубкова](#)

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)*

Цель исследования — изучить и оценить влияние гормональных контрацептивов на функцию щитовидной железы посредством определения содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄св.), антител к тиреопероксидазе у пациенток с аутоиммунным тиреоидитом. В исследование включены 40 женщин, из которых основную группу составили 20 пациенток с аутоиммунным тиреоидитом, группу контроля — 20 здоровых женщин. В результате оценки динамики лабораторных показателей выявлено, что гормональные контрацептивы не оказывают негативного влияния на содержание в сыворотке крови ТТГ и Т₄св., при этом оказывают иммуносупрессивное действие на уровни антител к тиреоидной пероксидазе, что может являться благоприятным фактором для течения аутоиммунного тиреоидита. Возможно уменьшение дозы L-тироксина на фоне приема гормональных контрацептивов после консультации с эндокринологом.

Ключевые слова: преждевременное истощение яичников, антимюллеров гормон, КОК, аменорея.

Маринкин Игорь Олегович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ректор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 222-32-04, e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Соколова Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: tatyana3965@mail.ru

Макаров Константин Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 222-93-12

Усова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский

государственный медицинский университет», e-mail: usova_mail@mail.ru

Дубкова Евгения Андреевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: zhenusya90@mail.ru

Согласно данным литературы, аутоиммунные заболевания встречаются у 3–8 % населения Земли [7], значительно чаще у женщин, чем у мужчин, и отличаются длительным хроническим течением. Известно, что в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний лежат по существу единые аутоиммунные процессы, в связи с чем нередко аутоиммунные заболевания сочетаются друг с другом. Одним из наиболее часто встречаемых аутоиммунных заболеваний у женщин является аутоиммунный тиреоидит (АИТ), нередко сочетающийся с гинекологической и акушерской патологией [9]. АИТ — это органоспецифическое, Т-клеточноопосредованное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием аутоантител к ткани щитовидной железы с последующим снижением ее функции [3]. Большинство пациенток с АИТ сексуально активны, фертильны и в этой связи нуждаются не только в высокоэффективных, но и безопасных и приемлемых методах контрацепции, не оказывающих отрицательного влияния на основное заболевание [4].

Обзор научной литературы свидетельствует об отсутствии исследований, посвященных влиянию различных методов контрацепции на течение АИТ у женщин. До настоящего времени мало изучено влияние гормональной контрацепции на клиническое течение АИТ, а именно, на иммунологические показатели данного заболевания. Существуют единичные сообщения, свидетельствующие об отрицательном действии гормональной контрацепции на гуморальный иммунитет [8]. Однако некоторые авторы считают, что гормональная контрацепция, обладая иммуносупрессивным действием, не оказывает отрицательного влияния на уровень антител к щитовидной железе [5]. Не определена тактика ведения пациенток с АИТ в процессе контрацепции.

Цель исследования — изучить и оценить влияние гормональных контрацептивов на функцию щитовидной железы посредством определения содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т₄св.), антител к тиреопероксидазе (АТ ТПО) у пациенток с АИТ.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в период с января 2014 по январь 2015 года на базе Женской консультации № 3 НГПЦ. В исследование включены 40 женщин, из которых основную группу составили 20 пациенток с АИТ, группу контроля — 20 здоровых женщин.

Критерии включения в исследование: фертильные женщины репродуктивного возраста от 23 до 45 лет в эутиреоидной стадии АИТ, находящиеся на заместительной гормональной терапии L-тироксинами, с нормальными показателями гемостаза, не планирующие беременность в течение 1 года и не имеющие противопоказаний к приему гормональных контрацептивов. Критерии исключения: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, злокачественные новообразования, болезни крови, тромбоэмболия в анамнезе, беременность, заболевания печени, тяжелая форма сахарного диабета, индивидуальная непереносимость, тромбофилии, кровотечения из половых путей неясной этиологии, артериальная гипертония, мигрень с неврологической симптоматикой, наличие волчаночного антикоагулянта.

Все пациентки были обследованы с помощью комплекса современных и информативных методов исследования: общее и гинекологическое обследование, определение индекса массы тела, параметров артериального давления; определение волчаночного антикоагулянта, параметров гемостаза, содержания в сыворотке крови ТТГ, Т4св., АТ ТПО, цитологического исследования мазков шейки матки (РАР-тест), расширенной кольпоскопии, УЗИ органов малого таза. Динамическое наблюдение проводилось до назначения контрацептива, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. Все женщины с АИТ до и на протяжении исследования были под наблюдением акушера-гинеколога и эндокринолога и находились в состоянии эутиреоза. Проведен ретроспективный и проспективный анализ амбулаторных карт.

Результаты и их интерпретация. Репродуктивное здоровье у большинства женщин с АИТ было отягощено патологией менструального цикла, в отличие от женщин контрольной группы. Менструальная функция женщин обеих групп характеризовалась своевременным менархе (средний возраст составил — 13 и 12 лет соответственно); у большинства пациенток менструальный цикл был регулярный. Репродуктивное здоровье у большинства женщин с АИТ было отягощено патологией менструального цикла — первичной дисменореей страдали 35,0 % женщин основной группы, в контрольной группе 15 %, 45 % предменструальным синдромом (ПМС) в основной группе (преимущественно психоневрологические симптомы), в контрольной группе — 15 %, овуляторными болями — 45 % в основной группе, в контрольной группе — 10 %. Средний возраст начала половой жизни по группам не отличался, в среднем составил 19-20 лет. У 18-ти пациенток основной группы в анамнезе были беременности: из них срочными родами закончились у 15 %, абортами — 75 % беременностей, самопроизвольными выкидышами — 10 %. В контрольной группе беременности были у 17-ти (85 %) женщин, роды — у 10-ти (50 %), что достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями основной группы. Из этого следует, что в группе женщин с АИТ основным методом регуляции рождаемости является аборт, что свидетельствует о необходимости применения эффективной и, в то же время, безопасной контрацепции по отношению к основному заболеванию. Пациентки основной группы находились в состоянии эутиреоза на фоне заместительной гормональной терапии L-тироксином. Изучение уровня антител к ткани щитовидной железы показало высокую вариабельность этих параметров в основной группе. Так, показатели АТ к ТПО колебались в пределах от 286 до 3020 МЕ/л (при норме до 60 МЕ/л) и в среднем составили $1167,5 \pm 242,8$ МЕ/л, АТ ТГ — от 107 до 9987 МЕ/л, среднее значение — $3852 \pm 624,1$ МЕ/л. Все пациентки с АИТ были включены в исследование после консультирования врачом-эндокринологом.

После обследования пациентки обеих групп были разделены на 4 подгруппы в зависимости от проводимого лечения:

- 1-я подгруппа — 10 пациенток основной группы с АИТ, получали комбинированный оральные контрацептив (КОК) — препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела (Ригевидон);
- 2-я подгруппа — 10 пациенток основной группы с АИТ, получали КОК — препарат, содержащий эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг (Зоэли).

Контрольную группу составили 20 здоровых женщин, которые также в зависимости от КОК были разделены на 2 подгруппы:

- 3-я подгруппа — 10 женщин, получали КОК — препарат, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела (Ригевидон);
- 4-я подгруппа — 10 женщин, получали КОК препарат, содержащий эстрадиола

гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг (Зоэли).

При оценке эффективности и приемлемости применяемых методов контрацепции во всех подгруппах нами не было зарегистрировано ни одного случая беременности (индекс Перля = 0), таким образом, эффективность контрацептивных препаратов составила 100 %. Не было выявлено достоверных изменений индекса массы тела и параметров артериального давления в обеих группах пациенток. В процессе динамического наблюдения, проводимого через каждые 3 месяца, нами установлено позитивное влияние обоих контрацептивов на симптомы ПМС, первичную дисменорею и нивелирование овуляторных болей как в основной, так и в контрольной группах. При этом наибольший эффект наблюдался у женщин, применявших эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг. Так, до приема эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг во II подгруппе пациенток первичная дисменорея была установлена у 4-х (40 %) женщин, ПМС — у 4-х (40 %), овуляторные боли — у 5-ти (50 %) пациенток с АИТ. К 12-му месяцу от начала приема контрацептива ни у одной пациентки II подгруппы с АИТ не было выявлено вышеперечисленных симптомов в противовес контрольной IV подгруппе, где у 1-й (10 %) сохранялись симптомы ПМС и у 1-й (10 %) овуляторные боли. У пациенток I основной подгруппы, применявших 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, до приема контрацептива первичная дисменорея была выявлена у 3-х (30 %) пациенток, ПМС — у 4-х (40 %) и овуляторные боли — у 4-х (40 %) пациенток. К 12-му месяцу от начала контрацепции в основной I подгруппе сохранялись симптомы первичной дисменореи — у 1-й (10 %) пациентки, ПМС — у 2-х (20 %) женщин. В подгруппе III — у 1-й женщины (10 %) сохранялась первичная дисменорея и у 1-й (10 %) — ПМС.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению функции щитовидной железы при применении гормональных контрацептивов, на настоящее время единого мнения ученых не существует. Известно, что эстрогены увеличивают синтез тироксинсвязывающего глобулина в печени и тем самым снижают уровень Т4св. Однако, I. Duijkers et al. в своем наблюдении подчеркивают отсутствие существенных изменений уровня Т4св. при применении гормональных контрацептивов [6]. Согласно другим исследованиям, уровень ТТГ повышается под влиянием эстрогенов в связи с увеличением при этом чувствительности тиретрофов к тиреолиберину и увеличением соответственно секреции ТТГ. В то же время О. М. Моисеева и Д. А. Алиева в своих исследованиях не выявили негативного влияния гормональных контрацептивов на уровень ТТГ и Т4св. [1, 2]. Результаты нашего исследования совпадают с данными большинства авторов об отсутствии негативного влияния гормональных контрацептивов на уровень ТТГ и Т4св., что свидетельствует о безопасности применяемых контрацептивов в отношении функции щитовидной железы. Нами не выявлено достоверно значимых изменений уровней гормонов щитовидной железы при приеме препаратов эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг, и 30 мкг этинилэстрадиола, и 150 мкг левоноргестрела. Незначительные колебания изучаемых показателей на протяжении всего периода наблюдения не выходили за пределы нормативных значений.

В результате изучения влияния гормональных контрацептивов на уровень антител к ткани щитовидной железы нами получены данные о достоверном снижении АТ ТПО и АТ ТГ в процессе их использования. Следовательно, гормональные контрацептивы обладают иммуносупрессивным влиянием на уровень антител к щитовидной железе. Как видно из табл. 1 на фоне приема эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг наблюдалось более значимое снижение антител к тиреоглобулину.

Таблица 1

Динамика АТ ТПО и АТ ТГ при применении эстрадиола гемигидрат 1,55 мг и номегэстрола ацетат 2,5 мг у женщин с АИТ

Антитиреоидные антитела	До приема Зоэли	Динамика наблюдений			
		3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
		Средние значения показателей, МЕ/л			
АТ к ТПО, МЕ/л	627,2 ± 236,6	576,2 ± 226,3	256,7 ± 115,3	186,5 ± 83,3	124,6 ± 33,9
АТ к ТГ, МЕ/л	975,2 ± 26,6	514,2 ± 16,43	44,6 ± 13,9	40,1 ± 9,4	19,6 ± 4,1

На фоне приема препарата 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, напротив, отмечено более значимое снижение антител к тиреопероксидазе (табл. 2). Такое снижение антител связано в целом с иммуносупрессивным влиянием гормональных контрацептивов на иммунную систему, что в свою очередь снижает аутоагрессию клеточного иммунитета к ткани щитовидной железы и обеспечивает уменьшение синтеза аутоантител.

Таблица 2

Динамика АТ ТПО и АТ ТГ при применении 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела у женщин с АИТ

Антитиреоидные антитела	До приема Регивидон	Динамика наблюдений			
		3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
		Средние значения показателей, МЕ/л			
АТ к ТПО, МЕ/л	700,1 ± 301,3	502,4 ± 86,7	134,0 ± 24,5	142,7 ± 25,6	128,4 ± 26,0
АТ к ТГ, МЕ/л	78,6 ± 21,6	65,7 ± 24,6	41,6 ± 13,7	39,5 ± 25,8	42,6 ± 14,9

Заключение. Проблема использования гормональной контрацепции у пациенток с соматическими заболеваниями, в частности АИТ, является актуальной, так как для женщин важно использовать эффективный метод контрацепции, который не будет оказывать негативного влияния на течение основного заболевания. Гормональная контрацепция у пациенток с АИТ является эффективным и приемлемым методом контрацепции. В результате оценки динамики лабораторных показателей выявлено, что гормональные контрацептивы не оказывают негативного влияния на содержание в сыворотке крови ТТГ и Т4св., при этом оказывают иммуносупрессивное действие на уровни АТ к ТПО, что может являться благоприятным фактором для течения АИТ. Возможно уменьшение дозы L-тироксина на фоне приема гормональных контрацептивов после консультации с эндокринологом. Результаты исследования могут быть применены в женских консультациях при работе с женщинами, имеющими АИТ.

Список литературы

1. Алиева Д. А. Гормональная контрацепция в программе предгравидарной подготовки женщин с нарушением репродуктивной функции, обусловленной заболеваниями щитовидной железы / Д. А. Алиева, М. Ш. Садыкова // Проблемы репродукции. — 2002. — № 5. — С. 65-68.
2. Мгерян А. Н. Гормональная контрацепция у женщин с аутоиммунным тиреоидитом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / А. Н. Мгерян. — М., 2010.
3. Прилепская В. Н. Гормональная контрацепция : клинические лекции / В. Н.

Прилепская. — 2014. — 256 с.

4. Мухамедшина В. Р. Влияние методов контрацепции на репродуктивное здоровье женщин / В. Р. Мухамедшина, Т. М. Соколова, К. Ю. Макаров // Сиб. мед. журн. — 2011. — Т. 26, № 3 (1). — С. 66-68.
5. Chistiakov D. A. Immunogenetics of Hashimoto's Thyroiditis / D. A. Chistiakov // J. Autoimm. Dis. — 2005. — Vol. 2. — P. 1-5.
6. A comparative study on the effects of contraceptive vaginal ring Nuva Ring and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function / I. Duijkers [et al.] // Eur. J. Contracept Reprod. Health Care. — 2004. — Vol. 9, N 3. — P. 131-140.
7. Thyroid disease in Sjogren's syndrome / L. J. Jara [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 26, N 10.
8. Maternal hypothyroidism in early and late gestation : effects on neonatal and obstetric outcome / I. Idris [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 63. — P. 560-563.
9. Young R. Diagnosis and Management of Thyroid Disease and the Critically 111 Patient / R. Young, L. I. G. Worthley // Critical Care & Resuscitation. — 2004. — Vol. 6. — P. 295-305.

INFLUENCE OF HORMONAL CONTRACEPTION AT WOMEN ON THE COURSE OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS

[I. O. Marinkin, T. M. Sokolova, K. Y. Makarov, A. V. Usova, E. A. Dubkova](#)

SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)

The objective of research is to study and estimate influence of hormonal contraceptives on function of thyroid gland by means of definition of the content of thyrotropic hormone (TTH) and free thyroxine (T4fr.), antibodies to thyroid peroxidase in blood serum at patients with autoimmune thyroiditis. Research included 40 women. 20 of them had autoimmune thyroiditis and were included into the main group, 20 healthy women made the group of control. As a result of assessment of dynamics of laboratory indicators it is revealed that hormonal contraceptives have no negative impact on TTG and T4fr content in blood serum, thus they have immunosuppressive effect on levels of antibodies to thyroid peroxidase that can be a favorable factor for course of autoimmune thyroiditis. Decrease of L-thyroxine dose against reception of hormonal contraceptives is possible after consultation with the endocrinologist.

Keywords: premature attrition of ovaries, Anti-Mullerian Hormone, COC, amenorrhea.

About authors:

Marinkin Igor Olegovich — doctor of medical science, professor, head of obstetrics and gynecology chair, rector of SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 222-32-04, e-mail: rectorngmu@yandex.ru

Sokolova Tatyana Mihailovna — doctor of medical science, professor, head of gynecology and obstetrics chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: tatyana3965@mail.ru

Makarov Konstantin Yuryevich — doctor of medical science, professor of obstetrics and gynecology chair of pediatric faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 222-93-12

Usova Anna Vladimirovna — candidate of medical science, assistant of obstetrics and gynecology chair of pediatric faculty at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: usova_mail@mail.ru

Dubkova Evgenia Andreevna — clinical intern of polyclinic gynecology and obstetrics chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: zhenusya90@mail.ru

List of the Literature:

1. Aliyeva D. A. Hormonal contraception in the program of pre-conceptual training of women

- with disturbance of genesial function caused by diseases of thyroid gland / D. A. Aliyeva, M. Sh. Sadykova // Reproductive Problems. — 2002. — N 5. — P. 65-68.
2. Mgeryan A. N. Hormonal contraception at women with autoimmune thyroiditis : theses. ... cand. of medical science: 14.01.01 / A. N. Mgeryan. — M., 2010.
 3. Prilepskaya V. N. Hormonal contraception: clinical lectures / V. N. Prilepskaya. — 2014. — 256 p.
 4. Mukhamedshina V. R. Influence of methods of contraception on genesial health of women / V. R. Mukhamedshina, T. M. Sokolov, K. Y. Makarov // Sib. medical journal. — 2011. — Vol. 26, N 3 (1). — P. 66-68.
 5. Chistiakov D. A. Immunogenetics of Hashimoto's Thyroiditis / D. A. Chistiakov // J. Autoimm. Dis. — 2005. — Vol. 2. — P. 1-5.
 6. A comparative study on the effects of contraceptive vaginal ring Nuva Ring and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function / I. Duijkers [et al.] // Eur. J. Contracept Reprod. Health Care. — 2004. — Vol. 9, N 3. — P. 131-140.
 7. Thyroid disease in Sjogren's syndrome / L. J. Jara [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 26, N 10.
 8. Maternal hypothyroidism in early and late gestation : effects on neonatal and obstetric outcome / I. Idris [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2005. — Vol. 63. — P. 560-563.
 9. Young R. Diagnosis and Management of Thyroid Disease and the Critically 111 Patient / R. Young, L. I. G. Worthley // Critical Care & Resuscitation. — 2004. — Vol. 6. — P. 295-305.