



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18688** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ХІРУРГІЧНОЇ МЕНОПАУЗИ У ЖІНОК З АУТОІМУННИМ ТИРОЇДИТОМ

1

(21) u200605726
(22) 25.05.2006
(24) 15.11.2006
(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.
(72) Татарчук Тетяна Феофанівна, Косей Наталія
Василівна, Ісламова Ганна Олегівна
(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕ-
КОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом, що вирішується шляхом використання базової терапії - 17β-естрадіолу валерату (дивігель), який **відрізняється** тим, що призначається перорально дидрогестерон (дуфастон) в середньотерапевтичній дозі чи естрадіол-дидрогестерон (фемостон) в середньотерапевтичній дозі.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до гінекології, - може бути використана для профілактики та лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом.

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

На сьогодні доведено, що функціональні порушення і захворювання щитовидної залози зустрічаються у 5-10 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Значна частина цих захворювань досягає піка в менопаузальному періоді і часто має аутоімунну природу [Deborah J.Anderson, 2000, Drukman R.,2001].

Для популяції українських жінок ця проблема є особливо актуальною, тому що значну частину України складають ендемічні за зобом території. За останні 10 років зареєстрована чітка тенденція до зниження функціональної активності щитовидної залози та резервів її компенсації, як відносно вогнищевих форм, так і по відношенню до всієї тиреоїдної патології. Причиною зростання частоти захворювань ЩЗ є насамперед екологічні чинники, в тому числі наслідки на ЧАЕС [Черенько М.П.,1995, Ветшев П.С.,1996].

На сьогодні АТ (аутоімунний тиреоїдит) це найбільш розповсюджене захворювання щитовидної залози як в Україні, так і в світі; захворюваність на АТ,за даними різних авторів, в останні 15 років зросла більш ніж у 5-10 разів. В Україні АТ складає до 46% усієї тиреоїдної патології [Камінський О.В.,1999,Дубовік В.М.,2004]. Це захворювання

зустрічається в 50 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків, пік захворюваності якого припадає саме на клімактеричний період [Deborah J.Anderson, 2000, Drukman R., 2001].

Незважаючи на високу частоту як клімактеричних розладів, так і аутоімунного тиреоїдита, не розроблені методи профілактики та лікування згаданого контингенту пацієнток.

Відомі способи лікування синдрому гістеровіоектомії у жінок без патології щитовидної залози включають немедикаментозні методи лікування [патент№52341А, UA, МПК, А61В17/00, А61К35/54, 2002], призначення 17В - естрадіалу валерату та його дериватів в якості замісної гормональної терапії перорально [патент 95083916 CUIA(USA) МКИ А61К31/56,А61Р15/12,1994], кон'югованих естрогенів [Резніков В.О.,1996, Грищенко О.В., 1996, Віхляєва Є.М., 1997, Сметнік В.П., 1997, Татарчук Т.Ф. 2002 та інш.], лівіалу (тіболону) [Сметнік В.П., Тумілович Л.Г., 2000 та інш.], трансдермальне застосування естрадіолу валерату [патент 96118462/14 Германия (DE) МКИ 6А 61К9/70, 47/26,31/56,1996].

Недоліками вказаних способів лікування клімактеричних розладів у жінок з хірургічною менопаузою є те, що вони не враховують функціональний стан щитовидної залози та можливу наявність аутоімунних процесів у згаданого контингенту пацієнток та можливість впливу естрогенів на стан імунологічної реактивності жінки.

Даних по використанню препаратів ЗГТ, а саме естрогенів, у пацієнток з аутоімунними захво-

(19) **UA** (11) **18688** (13) **U**

рюваннями небагато, і часто вони досить неоднозначні. Відомо, що естрогени діють на імунну відповідь, слід відмітити дозозалежність впливу їх на Т-лімфоцити, В-лімфоцити та на імунну систему в цілому. Малі дози естрогенів забезпечують імунomodуючу дію, що сприяє відновленню дизимунних порушень, що розвиваються на тлі дефіциту естрогенів [Grossman C. J. Et al., 1994].

На сьогодні є деякий позитивний досвід щодо прийому естрогенів в дозі, передбаченою ЗГТ, у жінок з ревматоїдним артритом та іншими Т-клітинними аутоімунними захворюваннями, і в той же час негативний ефект відмічається у жінок з В-клітинними захворюваннями, такими як антифосфоліпідний синдром, системний червоний вовчак та інш. [Da Silva J.A., Hall G.M., 1992; George and Spector T.D., 1996; Michael D., Lockshin M.D., 1995; Skogh T., 1997]. Даних про вплив естрогенів на перебіг аутоімунного тироїдиту в доступній літературі не виявлено.

Найбільш близьким по суті є спосіб лікування гормондефіцитзумовлених розладів у жінок після гістероваріоектомії шляхом трансдермального застосування естрадіолу валерата з метою замісної гормональної терапії [патент 96118462/14 Германія (DE) МКИ 6А 61К9/70, 47/26,31/56,1996]. Недоліком вказаного способу є відсутність імунорегулюючого впливу на організм жінки з хірургічною менопаузою та з аутоімунним тироїдитом.

В основу корисної моделі способу лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тироїдитом покладено завдання розробки замісної гормональної терапії на основі визначення антитироїдних антитіл, особливостей тироїдного гомеостазу, що дасть можливість вчасне попередити вплив естрогенів на імунологічну реактивність жінки, а також підвищити ефективність лікування за рахунок комбінованої (лікування патології геніталів та щитовидної залози) терапії.

Поставлена задача корисної моделі способу лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тироїдитом вирішується шляхом призначення базової терапії - 17β- естрадіалу валерату (дивігель) трансдермально, згідно корисної моделі додатково призначається перорально дидрогестерон (дуфастон) в середньотерапевтичній дозі чи комбінований естроген-гестагенний препарат (естрадіол-дидрогестерон / фемостон) в середньотерапевтичній дозі.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Зміни показників аутоімунного процесу із віком поряд із зниженням статевих стероїдних гормонів можна в деякій мірі пояснити саме впливом статевих стероїдів на імунну систему. Прямий їх вплив на органи та тканини імунної системи забезпечується рецепторно-опосередкованим шляхом; непрямої - не лише за рахунок впливу на продукцію гормонів тимусу та цитокінів, а й на активацію мембранозв'язуючих рецепторів до тимусних гормонів та цитокінів. Доведено, що адекватна імунна відповідь обумовлена певним гормональним гомеостазом, і будь-які його зміни призводять до порушення нормальної імунологічної реактивності,

і, 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 [Brunelli R. et al., 1996; White H.D. et al., 1997].

Але саме зміна вмісту рівня прогестерону можливо грає значну роль у розвитку аутоімунної патології. Зниження вмісту прогестерону починається вже в перименопаузі [Балан В.Є., Віхляєва Є.М., 1996; Сметнік В.П., 2001, Татарчук Т.Ф., 2004]. Щодо впливу прогестерону на імунну відповідь, то відомо, що прогестерон при нормальному його метаболізмі стимулює реакцію перемикання Th-1 на Th-2. Процес диференціації Т-лімфоцитів-хелперів 1-го та 2-го типів забезпечується не лише співвідношенням важливих регуляторних цитокінів (ІЛ-12, у-інтерферон, ІЛ-10), але й рівнем гормонів (особливо прогестерону) на даний момент [Grossman C.J. et al., 1994; Druckmann R., 2001].

При порівнянні особливостей перебігу аутоімунного тироїдиту у жінок з хірургічною менопаузою (46 пацієнток), яким призначали лікування згідно запропонованій корисній моделі (ІА група (22 жінки) - дивігель + дуфастон, ІБ-група (24 жінки) - фемостон), з 50 жінками, яким призначали лише дивігель (ІІ група), виявлено вірогідне зниження концентрації антитіл, а саме АМС.

Так, рівень АМС до лікування в І групі склав $231,26 \pm 1,15$ МО/мл, через 3 міс. після його призначення - відповідно в ІА - $163,15 \pm 1,7$ МО/мл та в ІБ - $157,19 \pm 4,05$ МО/мл ($p_{1-2,1-3} < 0,05$). В ІІ групі він практично не змінився: до лікування $221,73 \pm 1,5$ МО/мл, на тлі терапії - $227,16 \pm 1,9$ МО/мл, ($p > 0,05$). Концентрація АТТГ до лікування в І групі склала $101,83 \pm 18,4$ МО/мл, через 3 місяця терапії в ІА групі - $98,82 \pm 5,26$ МО/мл, в ІБ групі - $97,82 \pm 5,1$ МО/мл ($p > 0,05$), в ІІ групі він залишався практично без змін: до лікування - $105,41 \pm 1,4$ МО/мл, під час - $101,56 \pm 3,0$ МО/мл, ($p > 0,05$).

Суттєвих змін лабораторних показників Т4 вільн. і ТТГ на тлі ЗГТ не виявлено. Так, Т4 вільн. в І групі склав до лікування - $13,58 \pm 0,74$ пмоль/л, через 3 місяця терапії - в ІА групі - $14,82 \pm 0,6$ пмоль/л та в ІБ - $13,08 \pm 1,3$ пмоль/л, ($p > 0,05$); в ІІ групі - відповідно - $12,87 \pm 0,22$ пмоль/л та $14,22 \pm 0,14$ пмоль/л, ($p > 0,05$). Середній показник ТТГ в І групі до лікування дорівнював - $5,02 \pm 0,31$ мМО/л, на тлі ЗГТ в ІА групі склав $4,38 \pm 0,12$ мМО/л та в ІБ групі - $4,47 \pm 0,4$ мМО/л, ($p > 0,05$); в ІІ групі - відповідно $5,12 \pm 0,4$ мМО/л та $4,51 \pm 1,2$ мМО/л, ($p > 0,05$).

При порівнянні змін лабораторних показників у жінок в ІА та ІБ групах вірогідної різниці не виявлено. Це свідчить про те, що спосіб введення препаратів не має значення для отримання ефекту зниження антимікросомальних антитіл, а саме комбінація естрогенного та гестагенного компонентів грає вирішальну роль.

Суть способу лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тироїдитом пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

Хвора М., 47 років, мешканка м.Києва, звернулася в клініку з скаргами клімактеричного характе-

ру середнього ступеня вираженості. 2 роки тому жінці був діагностований аутоімунний тиреоїдит (хвора протягом цього часу отримує L-тироксин в дозі 100мкг). В анамнезі - операція з приводу лейоміоми матки в об'ємі екстирпації матки з придатками 1 рік тому. Хвора була ретельно обстежена: маммографія, коагулограма, цукор крові, УЗД щитовидної залози, визначення показників тиреоїдного гомеостазу (Т4 вільн.-13,45пмоль/л, ТТГ-4,67±1,2мМО/л, АТТГ-97,81МО/мл, АМС-212,37МО/мл), ступінь проявів клімактеричного синдрому оцінювалась з вирахуванням менопаузального індексу (МГП відносно вегето-судинних розладів дорівнював у жінці 29 балів, відносно психоемоційних - 14 балів). Хворій згідно розробленого способу (дивігель 0,5г трансдермально+дуфастон по 10мг (1табл. на день) проводилось лікування протягом 3 місяців. На тлі лікування стан пацієнтки покращився і зменшилась вираженість вегето-судинних та психоемоційних проявів клімактеричного синдрому (МГП відносно психоемоційних розладів зменшився до 24 балів, відносно вегето-судинних МГП знизився до 11 балів). Після лікування при лабораторному обстеженні виявлено вірогідне зниження рівня АМС- 161,78 МО/мл, інші показники тиреоїдного гомеостазу практично не змінились: АТТГ-91,21МО/мл, Т4вільн. -12,48пмоль/л, ТТГ-4,78мМО/л.

Приклад 2

Хвора А., 51 років, мешканка м.Києва. Звернувшись в клініку з скаргами клімактеричного характеру. 5 років тому хворій був діагностований аутоімунний тиреоїдит (хвора протягом цього часу отримує L-тироксин в дозі 75мкг), 8 місяців тому пацієнтка була прооперована з приводу лейоміоми

матки в об'ємі екстирпації матки з придатками. Хвора була ретельно обстежена: маммографія, коагулограма, цукор крові, УЗД щитовидної залози, визначення показників тиреоїдного гомеостазу (Т4 вільн.-12,59пмоль/л, ТТГ-4,87±0,2мМО/л, АТТГ-98,82МО/мл, АМС-232,37МО/мл), ступінь проявів клімактеричного синдрому оцінювалась з вирахуванням менопаузального індексу (МГП відносно вегето-судинних розладів дорівнював 28 балів, відносно психоемоційних - 14 балів). Жінці згідно розробленого способу (фемостон 1табл. на день) проводилось лікування протягом 3 місяців. На тлі лікування стан пацієнтки покращився і зменшилась вираженість вегето-судинних та психоемоційних проявів клімактеричного синдрому (МГП відносно психоемоційних розладів зменшився до 11 балів, відносно вегето-судинних МГП знизився до 23 балів). Після лікування при лабораторному обстеженні виявлено вірогідне зниження рівня АМС-151,83МО/мл, інші показники тиреоїдного гомеостазу практично не змінились: АТТГ-92,01МО/мл, Т4вільн.-13,01пмоль/л, ТТГ-4,15мМО/л.

Таким чином, впровадження даного способу лікування синдрому хірургічної менопаузи у жінок з аутоімунним тиреоїдитом не лише значно зменшує ступінь вираженості естрогендефіцитобумовлених проявів клімактеричного синдрому, а й пригнічує активність аутоімунного процесу, сприяє нормалізації процесів активації, за рахунок чого відбувається зниження антитироїдних антитіл, а саме АМС.

Завдяки проведенню вищевказаного лікування можливе суттєве зменшення частоти обтяженого перебігу аутоімунного тиреоїдиту, що особливо характерно для жінок на тлі хірургічної менопаузи.