

УДК 618.2:[612.432.018+612.444

ТРИМЕСТР-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕФЕРЕНТНЫЕ ВЕЛИЧИНЫ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ

О.Е. Кузнецов¹, Л.П. Ковшик², С.А. Ляликов³¹ – УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»,² – УЗ «Гродненский областной эндокринологический диспансер»,³ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

С целью установить диапазоны нормальных показателей гипофизарно-тиреоидной системы во время беременности у 2273 относительно здоровых женщин, с различными сроками нормально протекающей беременности, в сыворотке крови определили концентрацию тиреотропного гормона, свободного и общего тироксина, свободного и общего трийодтиронина, а также титры антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину. На основании результатов обследования были рассчитаны триместр-специфические референтные величины сыровоточной концентрации указанных гормонов. Их использование позволило установить, что у каждой 4-й женщины с нормально протекающей беременностью имеются лабораторные признаки дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы и/или повышенное образование антитиреоидных аутоантител. Предложен алгоритм проведения скрининга функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у беременных.

Ключевые слова: беременность, гормоны гипофизарно-тиреоидной системы, антитиреоидные антитела, референтные величины, алгоритм скрининга.

In order to establish the range of normal indicies of pituitary-thyroid system in the blood serum of 2273 relatively healthy women at various terms of normal pregnancy the concentration of thyroid stimulating hormone, free and the total thyroxin, free and the total triiodothyronine, and an antibody titer to thyreoperoxidase and to thyreoglobulin as well has been defined. On the basis of the results of the examination trimesterspecific referent values of the mentioned hormones have been calculated. Their usage has allowed to establish, that one out of four women with normally proceeding pregnancy has laboratory signs of pituitary-thyroid system dysfunction and or the increased production of antithyroid antibodies. The algorithm of screening of a pituitary-thyroid system functional state in pregnant women is suggested.

Key words: pregnancy, hormones of pituitary-thyroid systems, antithyroid antibodies, referent values, algorithm of screening.

Нормальное функциональное состояние щитовидной железы у беременной женщины является очень важным для здоровья как самой женщины, так и развивающегося плода, особенно в первом триместре беременности. Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и титра антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) может являться индикатором повышенного риска различных неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды, послеродовые заболевания щитовидной железы, а также нарушения физического и психического развития ребенка [4]. Поэтому исследование функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы в период беременности должно быть обязательной плановой диагностической процедурой. Значительные физиологические изменения в организме матери, происходящие во время беременности, усложняют интерпретацию тестов, используемых для оценки функционального состояния щитовидной железы у женщин. В связи с этим, национальная академия клинической биохимии США рекомендует «при сообщении результатов определения тиреоидных гормонов у беременных использовать референтные значения, установленные для каждого триместра» [1, 3].

Целью нашего исследования являлось установление диапазонов нормальных значений гормонов, характеризующих функцию гипофизарно-тиреоидной системы, а также исследование эпидемиологии ее нарушений в разные триместры беременности.

Материалы и методы

Кандидатами для формирования референтной группы были 2273 женщины, с различными сроками нормально протекающей беременности (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных женщин в зависимости от срока беременности

Триместр	n	Медиана срока беременности (недели)
Первый (от 4 до 12 недели)	1014	7,6
Второй (от 12 до 24 недели)	661	16
Третий (от 24 недели до родов)	598	32
ВСЕГО	2273	13

Ни у одной из этих женщин до беременности не было диагностировано никаких заболеваний щитовидной железы. На момент забора крови ни одна из кандидаток в референтную группу не имела острой и/или обострения хронической патологии.

Образцы сыворотки крови для исследования были получены при проведении планового антенатального тестирования. С помощью автоматического иммуноферментного анализатора AkSYM (Abbott Laboratories, США) в сыворотке крови беременных определяли концентрацию ТТГ, свободного тироксина (сТ4), общего тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (сТ3), общего трийодтиронина (Т3), анти-ТПО и антител к тиреоглобулину (анти-ТГ).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных результатов было установлено, что практически у каждой пятой обследованной женщины титр антител к ТПО и/или к ТГ превышал верхнюю границу нормы (таблица 2). Причем, наиболее часто высокие концентрации антитиреоидных аутоантител определялись в первый триместр беременности.

Таблица 2 – Число женщин с повышенным сывороточным содержанием анти-ТПО и/или анти-ТГ в зависимости от срока беременности

Триместр	n	Повышенный титр анти-ТПО и/или анти-ТГ	
		количество	%
Первый (от 4 до 12 недели)	1014	217	21,4**
Второй (от 12 до 24 недели)	661	131	19,8*
Третий (от 24 недели до родов)	598	94	15,7
ВСЕГО	2273	442	19,4

Примечание: * – $p=0,03$ по сравнению с третьим триместром, ** – $p=0,002$ по сравнению с третьим триместром.

Эти данные были учтены при формировании референтной группы: женщины, у которых в сыворотке выявлялся повышенный титр анти-ТПО и/или анти-ТГ, в эту группу не включались.

Статистические характеристики уровня тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы в различные сроки беременности у женщин, включенных в референтную группу, представлены в таблицах 3–7.

Таблица 3 – Сывороточное содержание ТТГ (мМЕ/л) у женщин референтной группы в разные сроки беременности

Срок беременности	N	M	Медиана	2,5 %	97,5 %
≤6 недель	210	1,900	1,2400	0,4306	3,3507
От 6 до 9 недели	294	0,8077	0,9869	0,0840	2,8782
От 9 до 12 недели	204	0,7300	0,8734	0,0300	2,7490
В среднем в 1-й триместр	788	0,8638	1,0387	0,0861	2,8410
От 12 до 15 недели	240	0,8188	0,9142	0,0605	2,5654
От 15 до 18 недели	96	0,9527	0,9996	0,1096	2,8187
От 18 до 21 недели	86	1,1561	1,1902	0,3502	3,3815
От 21 до 24 недели	107	1,0448	1,0808	0,1566	2,9281
В среднем во 2-й триместр	529	0,9352	1,0201	0,1755	2,8147
От 24 до 27 недели	97	1,1796	1,1869	0,2728	3,3455
От 27 до 30 недели	89	0,9772	1,0652	0,1687	2,4874
От 30 до 33 недели	91	1,0412	1,1018	0,1959	3,0924
От 33 до 36 недели	112	1,1202	1,1036	0,3524	3,0725
От 36 недели до родов	113	1,2302	1,3694	0,2477	3,0666
В среднем в 3-й триместр	502	1,1130	1,1375	0,2967	2,9189

Примечание: диапазон нормальных значений ТТГ для небеременных доноров, по данным производителя, составляет от 0,35 до 4,94 мМЕ/л

Таблица 4 – Сывороточное содержание сТ4 (пмоль/л) у женщин референтной группы в разные сроки беременности

Срок беременности	N	M	Медиана	2,5 %	97,5 %
≤6 недель	214	13,69	13,71	10,59	17,58
От 6 до 9 недели	296	14,09	13,92	10,54	18,71
От 9 до 12 недели	286	14,01	13,79	10,11	18,96
В среднем в 1-й триместр	796	13,95	13,79	10,48	18,31
От 12 до 15 недели	240	12,89	12,79	10,02	16,34
От 15 до 18 недели	96	12,26	12,23	9,67	15,68
От 18 до 21 недели	86	11,62	11,59	9,83	13,89
От 21 до 24 недели	108	11,54	11,40	8,76	15,14
В среднем во 2-й триместр	530	12,29	12,17	9,49	15,87
От 24 до 27 недели	98	11,53	11,58	9,35	13,82
От 27 до 30 недели	89	11,32	11,24	8,54	13,93
От 30 до 33 недели	91	11,01	10,67	8,60	13,74
От 33 до 36 недели	113	11,03	10,99	8,26	13,64
От 36 недели до родов	113	11,11	10,94	9,10	14,01
В среднем в 3-й триместр	504	11,19	11,10	8,57	13,65

Примечание: диапазон нормальных значений сТ4 для небеременных доноров, по данным производителя, составляет от 9,01 до 19,05 пмоль/л

Таблица 5 – Сывороточное содержание общего Т4 (нмоль/л) у женщин референтной группы в разные сроки беременности

Срок беременности	N	M	Медиана	2,5 %	97,5 %
≤6 недель	212	97,7	96,8	65,5	129,8
От 6 до 9 недели	297	111,7	108,2	75,3	164,5
От 9 до 12 недели	284	130,2	128,1	83,5	180,5
В среднем в 1-й триместр	793	114,6	1106	71,3	171,3
От 12 до 15 недели	240	136,9	134,6	97,9	187,7
От 15 до 18 недели	96	134,4	133,5	78,4	186,8
От 18 до 21 недели	86	135,9	135,4	92,7	184,7
От 21 до 24 недели	108	136,4	135,2	86,9	182,8
В среднем во 2-й триместр	530	136,2	134,8	94,3	183,5
От 24 до 27 недели	98	141,5	141,1	92,1	199,0
От 27 до 30 недели	89	138,5	135,0	97,4	204,9
От 30 до 33 недели	91	139,9	138,8	98,1	197,6
От 33 до 36 недели	113	134,5	134,8	83,3	187,2
От 36 недели до родов	112	136,2	134,1	91,2	196,8
В среднем в 3-й триместр	503	138,0	136,7	93,9	194,0

Примечание: диапазон нормальных значений оТ4 для небеременных доноров, по данным производителя, составляет от 62,7 до 150,8 нмоль/л

Таблица 6 – Сывороточное содержание сТ3 (пмоль/л) у женщин референтной группы в разные сроки беременности

Срок беременности	N	M	Медиана	2,5 %	97,5 %
≤6 недель	214	4,65	4,55	3,52	6,01
От 6 до 9 недели	297	4,68	4,57	3,37	6,56
От 9 до 12 недели	286	4,85	4,81	3,66	6,25
В среднем в 1-й триместр	797	4,73	4,67	3,51	6,25
От 12 до 15 недели	240	4,66	4,56	3,63	6,17
От 15 до 18 недели	96	4,46	4,44	3,43	5,56
От 18 до 21 недели	86	4,53	4,51	3,46	5,76
От 21 до 24 недели	108	4,28	4,24	3,20	5,73
В среднем во 2-й триместр	530	4,53	4,48	3,39	5,87
От 24 до 27 недели	98	4,36	4,29	3,34	5,6
От 27 до 30 недели	89	4,23	4,12	3,15	6,09
От 30 до 33 недели	91	4,34	4,29	3,29	5,66
От 33 до 36 недели	113	4,36	4,35	3,31	5,73
От 36 недели до родов	113	4,24	4,25	3,27	5,55
В среднем в 3-й триместр	504	4,30	4,27	3,31	5,52

Примечание: диапазон нормальных значений сТ3 для небеременных доноров, по данным производителя составляет 2,63 до 5,70 пмоль/л

По сравнению с небеременными женщинами, во время беременности гипофизарно-тиреоидный статус в целом характеризуется повышенным содержанием общих Т3 и Т4 на фоне значительно пониженной концентрации свободных фракций этих гормонов и некоторого уменьшения уровня тиреотропного гормона. Чем выше срок беременности, тем более выражены указанные отклонения.

При анализе результатов обследования всех 2273 женщин с использованием рассчитанных нами референтных величин, повышение уровня ТТГ было обнаружено у 5,2%, 4,2% и 2,5%, а понижение — у 1,5%, 2,2% и 2,7% в первом, втором и третьем триместрах, соответственно. Таким образом, у каждой 4-й женщины с нормально протекающей беременностью выявляются лабораторные признаки дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы и/или повышенное образование антитиреоидных аутоантител. По данным литературы, у 50% носительниц анти-ТПО развивается послеродовой тиреоидит [1].

Полученные данные являются основанием рекомендовать плановое определение сывороточной концентрации ТТГ и анти-ТПО во время беременности. На рисунке 1 приведен возможный алгоритм проведения такого обследования.

Заключение

В результате проведенной работы определены специфические для каждого триместра референтные значения гормонов гипофизарно-тиреоидной системы. Установлено, что в течение беременности диапазоны нормальных значений некоторых изученных анализов существенно меняются и могут значительно отличаться от референтных значений у небеременных женщин. Использование



Рисунок 1 - Возможный алгоритм проведения скрининга дисфункции гипофизарно-тиреоидной системы у беременных женщин
(* — не выходит за пределы предложенного триместра специфического референтного интервала, # — выше или ниже этого интервала)

специфического для каждого триместра диапазонов нормальных значений поможет при проведении интерпретации результатов обследования функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у беременных и снизит вероятность неправильных заключений.

Необходимость проведения скрининга функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у беременных обусловлена высокой популяционной частотой встречаемости дисфункций этой системы. Предложен алгоритм проведения такого скрининга.

Литература

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы в схемах.
2. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:414-7.
3. Massad L, Plotkine M, Allix M, Boulu RG. Diabetes Metab 1988;14:544-8.
4. Spencer CP, Godslan IF, Stevenson C. Gynecol Endocrinol 1997;11:341-55.

Поступила 23.01.08