

СУБКЛІНІЧНА ГІПОФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ З АУТОІМУНОЛОГІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЗАЛОЗИ

ЮЗЕФ КХИСЕК¹
ТОМАШ МІЛЕВІЧ¹
САНДРА МРОЗІНСЬКА²
МАРТА КЯЛКА²
АГНЄШКА ОЦЕПКА²
МАГДАЛЕНА ПУЛЬКА²
ЄВА СТОХМАЛЬ³
МАГДАЛЕНА
КШИЧКОВСЬКА-
СЕНДРАКОВСЬКА¹
ЗЛАТА ЧАЙКІВСЬКА²
ЕЛІНА ЧАЙКІВСЬКА⁴

¹ Клініка гінекологічної ендокринології Ягеллонського університету, Краків, Польща

² Студентське наукове товариство Ягеллонського університету, Краків, Польща

³ Кафедра і клініка ендокринології Ягеллонського університету, Краків, Польща

⁴ Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Львівського державного медичного університету ім. Данила Галицького

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) у вагітних зумовлюють розвиток порушень функцій ЩЗ у плода, а також ускладнюють перебіг гестаційного процесу. Тому серед ендокринологів та гінекологів актуальною є проблема тиреологічного нагляду за вагітною. Важливим аспектом правильного контролю функцій ЩЗ є оцінка концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (fT3) та вільного тироксину (fT4). При цьому найбільше сумнівів пов'язано з референційними показниками концентрації ТТГ, fT3 і fT4 в окремих триместрах вагітності [12, 25].

Низка фізіологічних процесів, що відбуваються під час вагітності, впливає на обмін гормонів ЩЗ [7, 9]. До них належать:

- підвищення концентрації білків, що зв'язують гормони ЩЗ (особливо тироксину та глобуліну, що зв'язує тироксин), у відповідь на підвищення рівня естрогенів вже на ранніх строках вагітності [16];

- зростання рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГ), структурно подібного до тиреотропіну. ХГ, що продукується синцитіотрофобластом, зв'язується з рецептором до ТТГ і набуває власної тиреотропної активності, яка має значення лише у разі високого рівня ХГ. При цьому відбувається супресія виділення ТТГ і підвищення концентрації Т3 і Т4 у сироватці вище референційних показників [14];

- підвищене виділення йоду із сечею у зв'язку зі збільшенням клубочкової фільтрації під час вагітності.

Очевидно, що й ліки, які може приймати вагітна жінка, значно впливають на функцію ЩЗ.

У таблиці 1 наведено референційні показники (2,5-97,5 перцентиль) ТТГ, fT3, fT4 в окремих триместрах вагітності (дані опрацьовані клінікою ендокринології Ягеллонського університету) [28].

Одним із захворювань ЩЗ, що впливає на розвиток плода та ускладнює перебіг вагітності, є її недостатність. Явна форма недостатності спостерігається у 0,3-0,5% вагітних, а субклінічна – у 2-3%. Найбільш поширеною причиною недостатності ЩЗ є її хронічне аутоімунне запалення – аутоімунний тиреоїдит. Внаслідок порушення функції супресорних Т-лімфоцитів та послаблення імунологічного нагляду системи відбувається надмірна

активізація Т-лімфоцитів (Т-хелперів), які стимулюють В-лімфоцити до перетворення у плазматичні клітини. Окрім здатності синтезувати антитіла проти щитоподібних антигенів, плазмоцити можуть стимулювати цитотоксичні лімфоцити, що знищують тиреоцити [4].

Тироксин належить до основних гормонів, які визначають правильний розвиток систем плода, особливо нервової, дихальної та опорно-рухової. Тому надзвичайно важливою є швидка діагностика захворювання та лікування майбутньої матері L-тироксинам [15, 18, 23, 24]. На жаль, картина клінічних симптомів у вагітних з недостатністю ЩЗ не є характерною [10, 21]. У разі малосимптомного перебігу захворювання скарги пацієнтки часто приписують вагітності [20]. Лише у разі виражених симптомів недостатності ЩЗ можна швидко діагностувати захворювання. Однак запізнити підтвердження діагнозу може призвести до невідворотних порушень розвитку плода (табл. 2) [4, 17].

Мета нашого дослідження полягала в оцінці частоти появи субклінічної гіпофункції ЩЗ у вагітних з аутоімунним тиреоїдитом.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено серед 282 жінок, які були вагітними в період 2007-2011 рр. Пацієток було рандомізовано на дві групи. До першої групи (А) увійшли 92 вагітні з хронічним аутоімунним запаленням ЩЗ, до другої (В) – 190 вагітних без цього захворювання.

У жінок визначали рівень ТТГ на початку вагітності, в кожному триместрі і перед пологами (всього 5 разів). У зв'язку з тим, що рівень ТТГ коливається протягом доби (максимальна концентрація фіксується вночі, а мінімальна [близько 50% максимальної] – між 10-ю та 16-ю годинами), кров у пацієток брали в період між 10-ю та 11-ю годинами. Перед проведенням тесту (щонайменше за 3 дні) жінки вели нормальний спосіб життя: не обмежували себе в їжі і не змінювали своєї дієти та фізичного навантаження, приймали ті ж ліки, що й раніше. При цьому жодна з пацієток протягом всієї вагітності не приймала глюкокортикостероїдів та гепарину.

ТАБЛИЦЯ 1. РЕФЕРЕНЦІЙНІ ПОКАЗНИКИ ТТГ, fT4, fT3 В ОКРЕМИХ ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ ПРИ СУПЛЕМЕНТАЦІЇ ЙОДУ (n = 130)

Параметри	I триместр	II триместр	III триместр	Норми виробника
ТТГ, мМО/л	0,01-2,32	0,1-2,35	0,1-2,65	0,3-4,5
fT4, мМО/л	11,6-20,96	10,64-18,12	9,15-15,88	11-22
fT3, мМО/л	3,71-6,62	3,52-5,89	3,08-5,42	3,1-6,8

ТАБЛИЦЯ 2

Перебіг	Симптоми
Безсимптомний/субклінічний	Відсутність об'єктивних/суб'єктивних симптомів Результати біохімічних аналізів (рівень ТТГ) поза нормою
Малосимптомний	Нехарактерні симптоми: сонливість, схильність до закріпів, слабкість
Явно виражений	Анемія; підвищений артеріальний тиск, індукований вагітністю; передчасне відшарування плаценти; післяпологова кровотеча

ТАБЛИЦЯ 2.
ПЕРЕБІГ І СИМПТОМИ
НЕДОСТАТНОСТІ ЩЗ У ВАГІТНИХ

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки з аутоімунним захворюванням ЩЗ (група А) мали вищий рівень ТТГ на початку вагітності і в перших двох триместрах (табл. 3). Рівень ТТГ безпосередньо перед пологами був вищий у групі В і становив $1,21 \pm 0,63$ мМО/л. Рівень ТТГ у III триместрі вагітності був вищий у групі В ($1,78 \pm 3,2$ в порівнянні з $1,01 \pm 0,62$ мМО/л в групі А), що може зумовлюватися прийомом пацієнтками групи А препаратів L-тироксину.

Показники ТТГ обох груп порівнювали протягом усього періоду вагітності. Із 282 вагітних субклінічну гіпофункцію ЩЗ виявлено у 11,7% жінок ($n = 33$). Серед 92 пацієнток із хронічним аутоімунним запаленням ЩЗ у 24 (26,1%) рівень ТТГ становив $> 2,5$ мМО/л. У той же час у групі 190 жінок без ознак аутоімунного захворювання ЩЗ у 9 (4,74%) ($p < 0,02$) з них рівень ТТГ був $> 2,5$ мМО/л (табл. 4).

Захворювання ЩЗ у вагітних можуть призводити до порушень роботи ЩЗ плода і його неправильного розвитку. Це пов'язано з тим, що через плаценту транспортуються антипероксидази (анти-ТПО), антитиреоглобулінові (анти-ТГ) антитіла та антитіла проти рецепторів ТТГ як стимулюючі, так і гальмуючі [27]. Підвище-

Разом із тим вплив гормонального дисбалансу ЩЗ на розвиток плода є суттєвим. Між 10-м та 12-м тижнем вагітності ЩЗ під впливом ТТГ, що виділяється гіпофізом плода, починається синтез йодтироніну [26]. Тому наявність гормонів ЩЗ необхідна для правильного розвитку плода вже на ранніх строках вагітності [1].

ТАБЛИЦЯ 3			
Рівень ТТГ, мМО/л	Група А (n = 92)	Група В (n = 190)	p
I триместр	$1,88 \pm 1,68$	$1,57 \pm 0,84$	$< 0,05$
II триместр	$3,35 \pm 18,67$	$1,54 \pm 0,77$	різниця не достовірна
III триместр	$1,01 \pm 0,62$	$1,78 \pm 3,2$	$< 0,001$
Під час пологів	$0,95 \pm 0,60$	$1,21 \pm 0,63$	$< 0,001$

ТАБЛИЦЯ 3.
СЕРЕДНЯ КОНЦЕНТРАЦІЯ ТТГ
У ВАГІТНИХ З АУТОІМУННИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЩЗ

У попередніх дослідженнях ми встановили, що лише у 26,7% вагітних, які проживають у Кракові та його околицях, проведено рандомізовані дослідження функціонування ЩЗ [29]. Гіпофункція ЩЗ, яку не виявили або не пролікували, може призвести до ускладнення вагітності, що загрожуватиме передчасними пологами, небезпечними як для матері (кровотеча), так і для плода, а також порушенням розвитку пло-

ТАБЛИЦЯ 4					
Субклінічний гіпотиреоз	Уся досліджувана популяція (n = 282)				p
	Група А (з імунологічними захворюваннями ЩЗ), n = 92		Група В (без імунологічних захворювань ЩЗ), n = 190		
	n	%	n	%	
ТТГ $> 2,5$ мМО/л	24	26,1	9	4,74	$< 0,01$
Усього: 11,7% (n = 33)					

ний рівень анти-ТПО і/або анти-ТГ виявляється у 6-11% жінок із нормальною функцією ЩЗ, а також у 40-60% пацієнток з ТТГ $> 2,5$ мМО/л [3, 13]. Досліджено, що частота викиднів у жінок з нормальною функцією ЩЗ за наявності антитиреоїдних антитіл становить 12-17% і майже удвічі-утричі вища порівняно з популяцією вагітних, у яких відсутні анти-ТПО і/або анти-ТГ [2, 5, 19]. Однозначно не описано впливу антитиреоїдних антитіл на плід. Припускають, що їх проникнення через плаценту не призводить до незворотних порушень розвитку плода, проте може порушувати обмін гормонів ЩЗ [6, 8, 22].

да. У зв'язку з тим, що внаслідок фізіологічних процесів під час вагітності змінюється обмін гормонів ЩЗ, необхідний адекватний тиреологічний контроль вагітних і тих, у кого виявлено захворювання ЩЗ до вагітності, і без цього захворювання в анамнезі.

ВИСНОВОК

Аутоімунні захворювання ЩЗ підвищують ризик появи субклінічної недостатності функціонування ЩЗ, особливо у вагітних.

ТАБЛИЦЯ 4.
ЧАСТОТА СУБКЛІНІЧНОГО
ГІПОТИРЕОЗУ У ВАГІТНИХ
ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

ЛИТЕРАТУРА

1. **Abalovich M., Amino N., Barbour L.A. et al.**
Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8 Suppl.): S1-S47.
2. **Banhadi N., Wiersinga W.M., Reitsma J.B., Vrijkotte T.G.M., Bonsel G.J.**
Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk of miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 985-991.
3. **Banhadi N., Wiersinga W.M., Reitsma J.B., Vrijkotte T.G.M., van der Wal M.F., Bonsel G.J.**
Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin. Endocrinol.* 2007; 66: 765-770.
4. **Cotzias C., Wong S.J., Taylor E., Seed P., Girling J.**
A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 137: 61-66.
5. **De Vivi A., Mancuso A., Giacobbe A. et al.**
Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20: 633-637.
6. **Hamm M.P., Cherry N.M., Martin J.W., Bamforth F., Edmonton A.B.**
The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009; 31: 1015-1021.
7. **Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J. et al.**
Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 4227-4234.
8. **Irvatani A.T., Saeedi M.M., Pakravesh J., Hamidi S., Abbasi M.**
Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr. Pract.* 2008; 14: 458-464.
9. **Karbownik-Lewińska M.**
Thyroid dysfunction during pregnancy. Invited Lecture. 11th European Congress of Endocrinology 25-29.04.2009 r., Istanbul, Турция, Endocr. Abstr. 2009; 20, S26.2.
10. **Karbownik-Lewińska M., Zygmunt A.**
Choroby endokrynologiczne u kobiet w ciąży i w okresie fizjologicznej laktacji. In: Lewiński A, Zygmunt A (eds). *Diagnostyka czynnościowa zaburzeń hormonalnych z elementami diagnostyki różnicowej.* Czelej, Lublin 2011: 241-250.
11. **Koutras D.A.**
Thyroidopathies. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2000, 900, 77-88.
12. **Krysiak R., Okopień B., Herman Z.S.**
Nadczynność tarczycy w ciąży. *Pol. Merk. Lek.*, 2006, XXI, 126, 579.
13. **Lambert-Messarian G., McClain M., Haddow J.E. et al. and the FaSTER Consortium.**
First and second trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 62e.1-62e6.
14. **La'Ulu S.L., Roberts W.L.**
Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity. *Clinical Chemistry* 2007; 53: 1658-1664.
15. **Li Y., Shan Z., Teng W. et al.**
Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin. Endocrinol.* 2010; 72: 825-829.
16. **Malkawi O.M.**
Thyroid disease and pregnancy. *Saudi Med. J.* 2002, 23, 633-639.
17. **Mannisto T., Vaarasmaki M., Pouta A. et al.**
Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 772-779.
18. **Nunez J.**
Effects of thyroid hormones during brain differentiation. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1984. 37: 125-132.
19. **Oken E., Braverman L.E., Platek D., Mitchell M.L., Lee S.L., Pearce E.N.**
Neonatal thyroxine, maternal function and child cognition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 497-503.
20. **Sahu M.T., Das V., Mittal S., Agarwal A., Sahu M.**
Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Arch Gynecol. Obstet.* 2010; 81: 215-220.
21. **Patel J., Landers K., Li H., Mortimer R.H., Richard K. J.**
Endocrinol. Thyroid hormones and fetal neurological development. 2011 Apr; 209 (1): 1-8. Epub. 2011, Jan 6.
22. **Patel J., Landers K., Li H., Mortimer R.H., Richard K.**
Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011, Mar 15.
23. **Porterfield S.P., Hendrich, C.E.**
The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development - current perspectives. *Endocr. Rev.* 1993. 14: 94-106.
24. **Schwartz H.L.**
Effect of thyroid hormone on growth and development. In: *Molecular basis of thyroid hormone action* (Oppenheimer, JH, Samuels, HH), New York: Academic Press. 1983, pp. 413-444.
25. **Springer D., Zima T., Limanova Z.**
Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 791-797.
26. **Stricker R., Echenard M., Eberhard R. et al.**
Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 157: 509-514.
27. **Wasserman E.E., Nelson K., Rose N.R. et al.**
Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 701-710.
28. **Hubalewska-Dydejczyk A. i wsp.**
Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. *Endokrynologia Polska*, Tom 63, Nr 4. 2011, str. 362-380.
29. **Tomasz Milewicz, Małgorzata Żuk, Ewa Stochmal i wsp.**
Wiek, miejsce zamieszkania i wykształcenie wpływają na zgłaszalność ciężarnych do badań przesiewowych funkcji tarczycy – badanie ankietowe. *Endokrynol. Pol.* 2011; 62 (5): 416-420.



www.reproduct-endo.com.ua

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Главная | О журнале | Свежий номер | Спецвыпуск | Архив номеров | Форум

Разделы: Гинекология, Беременность и роды, Эндокринология, Гормоны и возраст, Менеджмент климактерия

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ВСЕУКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ