

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 618.39-092:616.154:577.175.62]-008.61-07

Л. А. Суплотова¹, Е. Б. Храмова¹, О. Б. Старкова², С. Н. Суплов¹, Н. Ю. Южакова³, С. В. Фомина⁴**РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ 17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ**¹ГОУ ВПО Тюменская медицинская академия Росздрава, ²Тюменская областная клиническая больница № 2,³Многопрофильная клиника ТюмГМА, ⁴Городской консультативно-диагностический центр, Тюмень

Гиперандрогения оказывает существенное негативное влияние на течение беременности. Определение уровня 17-гидроксипрогестерона и дегидроэпиандростерон-сульфата в качестве маркеров адrenaльной гиперандрогении у беременных без учета особенностей метаболизма гормонов в период гестации способствует гипердиагностике неклассических форм врожденной дисфункции коры надпочечников и влечет за собой неадекватную терапевтическую тактику. Изолированное повышение дегидроэпиандростерон-сульфата не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений беременности.

Ключевые слова: беременность, гиперандрогения, дегидроэпиандростерон-сульфат, 17-гидроксипрогестерон.

Hyperandrogenism has a considerable negative impact on the course of pregnancy. The measurement of the levels of 17-hydroxyprogesterone and dehydroepiandrosterone sulfate as markers of adrenal hyperandrogenism, without taking into account the gestational metabolism of the hormones, promotes the hyperdiagnosis of nonclassical forms of congenital adrenal cortex dysfunction and involves inadequate treatment policy. The isolated elevation of dehydroepiandrosterone sulfate is not attended by an increase in the incidence of androgen-dependent complications of pregnancy.

Key words: pregnancy, hyperandrogenism, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone.

В последние годы в России отмечаются устойчивая тенденция снижения рождаемости и высокая частота невынашивания беременности, что усугубляет демографическую ситуацию, характеризующуюся отрицательным коэффициентом естественного прироста. Таким образом, проблема репродуктивных потерь приобретает не только медицинское, но и социально-демографическое значение. В этой связи актуальными представляются вопросы диагностики и коррекции состояний, препятствующих зачатию и вынашиванию беременности.

В спектре гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает гиперандрогения. Одной из наиболее частых причин гиперандрогении надпочечникового генеза является врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), распространенность неклассической формы заболевания достигает 4% в общей популяции. При неклассических формах врожденной ферментопатии клинические симптомы минимальны, а наступившая беременность становится сильнейшим провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза [1]. В этом случае обследование женщины и верификация диагноза проводятся не на этапе планирования беременности, а уже в I триместре. Своевременная диагностика заболевания и патогенетическая терапия позволяют сократить репродуктивные потери на ранних сроках гестации [2, 5].

Гормональными маркерами адrenaльной гиперандрогении являются повышенные уровни 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭГА-С). В справочной литературе представлены нормативы концентрации ДГЭА-С в зависимости от возраста и 17-ОНР в зависимости от фазы менструального цикла. Сложность в адекватной оценке уровней ДГЭА-С и 17-

ОНР во время беременности возникает ввиду особенностей гормональной секреции плаценты и высокой активности адrenaльного стероидогенеза матери и плода. Так, продукция ДГЭА-С надпочечниками плода на порядок превышает материнскую секрецию гормона (200 и 30 мг/сут соответственно) [3]. Существенное влияние на концентрацию ДГЭА-С у беременной оказывает активность фетоплацентарного комплекса, использующего гормон в качестве субстрата для синтеза эстриола [5]. Возрастающая концентрация 17-ОНР в период гестации отражает физиологическую активацию стероидогенеза во 2-й половине беременности [6]. Однако производители лабораторных тест-систем предлагают единые референтные интервалы (РИ) маркеров гиперандрогении для всего периода гестации, не учитывающие также возрастные особенности гормональной секреции. Неверная интерпретация биохимических маркеров адrenaльной гиперандрогении в период гестации приводит к гипердиагностике неклассической формы ВДКН и влечет за собой необоснованное широкое применение глюкокортикостероидной терапии у беременных.

Цель исследования: разработать и обосновать РИ уровней 17-ОНР и ДГЭА-С у беременных и оценить предикторную роль высокого уровня гормонов в диагностике андрогензависимых осложнений беременности.

Материалы и методы

Согласно рекомендациям кафедры акушерства и гинекологии Тюменской государственной медицинской академии при поддержке Управления здравоохранения Тюмени с 2002 г. всем беременным женщинам, имеющим отягощенный репродуктивный анамнез и угрозу прерывания беременности, выполняется исследование уровней ДГЭА-С

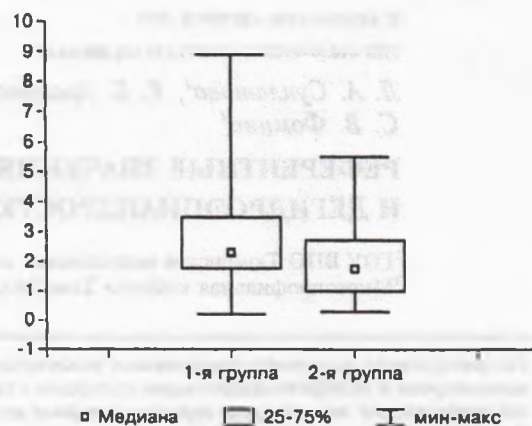
и 17-ОНР для исключения гиперандрогении надпочечникового генеза. За период с 2002 по 2004 г. концентрация ДГЭА-С определена у 3869, а концентрация 17-ОНР — у 424 из 11 260 беременных. На наш взгляд, столь значительные материальные и интеллектуальные затраты на скрининг требуют клинического обоснования. У 72% обследованных беременных концентрация ДГЭА-С превышала рекомендованный лабораторный норматив.

Возможность диагностики неклассической формы ВДКН в период гестации с учетом существующих и разработанных в исследовании референтных уровней метаболитов стероидного синтеза рассматривалась при ретроспективном анализе течения беременности у 460 женщин, отобранных методом случайной выборки из группы обследованных на сывороточные маркеры гиперандрогении. Критерий исключения — наступление беременности вследствие экстракорпорального оплодотворения или стимуляции овуляции. Средний возраст женщин в группе составил $26,8 \pm 4,6$ года. Большинство из них (89,6%) русские. При клиническом осмотре все беременные имели женский фенотип без признаков маскулинизации. Наиболее частыми андрогензависимыми осложнениями гестации в исследуемой группе женщин были хроническая маточно-плацентарная недостаточность (ХМПН — 91,7%), угроза прерывания беременности (80,7%) и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН — 15,7%).

С целью определения РИ ДГЭА-С и 17-ОНР для периода гестации одномоментно обследовано 234 женщины в различные сроки беременности — от 5 до 36 нед. Исследование проводили методом случайной выборки, забор крови осуществляли согласно Хельсинкской декларации 1975 г. при условии получения информированного согласия. Критерии исключения: отягощенный репродуктивный анамнез, наличие угрозы прерывания беременности, клинические признаки гиперандрогении при объективном осмотре, прием гормональных препаратов, а также хроническая соматическая патология.

Гормональное обследование беременных основной группы проводили в лаборатории областного перинатального центра (главный врач — доктор мед. наук Е. В. Кашуба) с использованием анализатора фотометрического ИФА (Multiscan, Labsystems, Финляндия). РИ уровней ДГЭА-С и 17-ОНР у здоровых женщин во время беременности определяли на базе клинко-диагностической лаборатории многопрофильной клиники ТюмГМА (зав. Н. Ю. Южакова). Гормональные исследования проводили методом конкурентного твердофазного ИФА с использованием тест-систем Activ DHEA-S DSL — 103500 и 17- α -ОН Progesteron ELISA (DRG Diagnostics). РИ уровня ДГЭА-С, предложенный фирмой-производителем для беременных, составил 0,2—1,2 мкг/мл, РИ уровня 17-ОНР для III триместра беременности — 2,0—12,0 нг/мл.

Для статистической обработки материала применяли пакет программ Statistica (версия 6.0) и Microsoft Excel (версия 7). Сравнение независимых групп проводили, используя критерии Манна—



Медиана и 95-процентильный интервал ДГЭА-С в I триместре у женщин до 30 лет (1-я группа) и старше 31 года (2-я группа). По оси ординат — уровень ДГЭА-С (в мкг/мл).

Уитни, Краскела—Уоллиса, χ^2 с поправкой Пирсона. Для изучения зависимостей применяли корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (r). Прогностические факторы (предикторы) осложнений выявляли с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом регрессионных коэффициентов, критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке гипотез для данного исследования принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Рассматривая беременность как провоцирующий фактор, впервые выявляющий скрытую дисфункцию стероидогенеза, а гиперандрогению как фактор риска репродуктивных потерь, в исследовании предпринята попытка оценить значимость изменений уровней ДГЭА-С и 17-ОНР в формировании андрогензависимых осложнений периода гестации.

У 86,5% из 460 обследованных женщин уровень ДГЭА-С превысил предлагаемые нормативные значения (0,2—1,2 мкг/мл), что отражает общую тенденцию высокой концентрации аналита среди беременных. Выявлена обратная пропорциональная зависимость между уровнем гормона и сроком беременности, что не учитывается в инструкциях к лабораторным тест-системам. Различия уровня ДГЭА-С в I—III триместрах беременности оказались статистически значимы: 2,3—1,7 и 1,5 мкг/мл соответственно ($p < 0,05$). В исследовании также установлена зависимость концентрации ДГЭА-С от возраста женщины, что не указано в инструкциях (см. рисунок).

Маркером недостаточности фермента 21-гидроксилазы, составляющей до 95% в структуре ферментативных дефектов при ВДКН, является 17-ОНР. Справочная литература не содержит информации о референтных значениях 17-ОНР в I и II триместрах беременности, поэтому интерпретация полученных результатов исследования проводится с учетом интервала, рекомендованного для III триместра (2,0—12,0 нг/мл). Следует отметить, что концентрация 17-ОНР у беременных определялась

Таблица 1

Уровень ДГЭА-С (в мкг/мл) у здоровых женщин в зависимости от возраста и срока гестации

Три-местр	До 30 лет		Старше 31 года	
	n	ДГЭА-С	n	ДГЭА-С
I	50	1,48 [0,43–3,21]	28	1,2 [0,35–2,5]
II	47	1,04 [0,46–2,8]	31	0,84 [0,3–2,26]
III	51	0,89 [0,34–2,33]	27	0,72 [0,27–1,88]

Примечание. Здесь и в табл. 2 — медиана [2,5–97,5%].

в 8 раз реже, чем концентрация ДГЭА-С. У 10,5% обследованных женщин уровень 17-ОНР в I триместре превышал существующий лабораторный норматив.

Полученные данные не позволяют определить истинную распространенность врожденной ферментопатии среди беременных. Для здоровых беременных разработаны РИ маркеров адреналовой гиперандрогении с учетом возраста женщины и срока гестации (табл. 1). По результатам исследования, проведенного в группе здоровых женщин, установлено, что секреция 17-ОНР составляет в I триместре 2,44 [1, 2–5, 9] нг/мл, во II — 2, 64 [1, 2–6, 8] нг/мл и значительно возрастает в III триместре — 4,61 [1, 25–11,0] ($p < 0,05$), при этом не выявлено возрастных различий ($p > 0,05$). Референтный уровень 17-ОНР в III триместре соответствует лабораторной норме для данного срока гестации. Верхние границы РИ ДГЭА-С и 17-ОНР (97 персентили) использовали в качестве лабораторной нормы.

Для подтверждения обоснованности предложенных изменений референтных значений ДГЭА-С для беременных, проведен сравнительный анализ частоты осложнений в период гестации в 3 группах женщин в возрасте до 30 лет: 1-я ($n = 21$) — беременные с ДГЭА-С в I триместре от 0,2 до 1,2 мкг/мл (лабораторная норма, используемая в настоящее

время); 2-я ($n = 196$) — беременные с ДГЭА-С в I триместре от 1,21 до 3,2 мкг/мл (интервал между верхней границей существующей лабораторной нормы и верхней границей РИ гормона в I триместре, определенного для здоровой популяции беременных женщин Тюмени); 3-я ($n = 94$) — беременные с ДГЭА-С крови в I триместре более 3,21 мкг/мл (гормональные показатели, превышающие РИ для I триместра, определенный для здоровой популяции беременных женщин Тюмени).

В исследовании не установлены достоверные различия в клинических особенностях течения беременности у женщин 1-й и 2-й групп ($p > 0,05$). Это свидетельствует о возможности увеличения референтного уровня ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл и использовании его в качестве лабораторной нормы у женщин до 30 лет (табл. 2).

Смещение верхней границы нормы до 3,2 мкг/мл позволяет исключить адреналовую гиперандрогению у наиболее многочисленной 2-й группы обследованных женщин и избежать таким образом необоснованного назначения глюкокортикоидной терапии.

Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе течения беременности и родов у женщин в возрасте старше 31 года (табл. 3). Повышение верхней границы нормы ДГЭА-С до референтного уровня, определенного для данного возраста (2,5 мкг/мл), также не сопровождалось возрастанием частоты андрогензависимых осложнений беременности и родов.

Полученные результаты подтверждаются путем построения математической модели по оценке вероятности развития осложнений гестационного периода в зависимости от уровня ДГЭА-С в I триместре беременности. Изолированное повышение уровня ДГЭА-С до 3,2 мкг/мл и более не увеличивает шансы развития андрогензависимых осложнений у беременных в возрасте до 30 лет. У женщин

Таблица 2

Особенности течения беременности в 3 группах женщин до 30 лет

Осложнение течения беременности	ДГЭА-С до 1,2 мкг/мл ($n = 21$)	ДГЭА-С от 1,21 до 3,2 мкг/мл ($n = 196$)	ДГЭА-С более 3,21 мкг/мл ($n = 94$)	p_1	p_2
Угроза невынашивания:					
I триместр	11 (52,4)	99 (50,5)	45 (47,9)	0,888	0,487
II триместр	11 (52,4)	122 (62,2)	58 (61,7)	0,626	0,917
III триместр	5 (23,8)	47 (24,0)	25 (26,6)	0,947	0,923
ИЦН	4 (19)	29 (14,8)	10 (10,6)	0,606	0,487

Примечание. Здесь и в табл. 4: p_1 — сравнение 1-й и 2-й групп; p_2 — сравнение 1-й, 2-й и 3-й групп. Здесь и в табл. 3, 4 в скобках — процент.

Таблица 3

Сравнение течения беременности в 3 группах женщин в возрасте старше 31 года

Осложнение течения беременности	ДГЭА-С до 1,2 мкг/мл ($n = 24$)	ДГЭА-С от 1,21 до 2,5 мкг/мл ($n = 40$)	ДГЭА-С более 2,51 мкг/мл ($n = 24$)	p_1	p_2
Угроза невынашивания:					
I триместр	7 (29,2)	17 (42,5)	10 (21,7)	0,286	0,534
II триместр	12 (50,0)	19 (47,5)	16 (66,6)	0,846	0,306
III триместр	4 (16,7)	7 (17,5)	7 (29,2)	0,932	0,461
ИЦН	2 (8,3)	7 (17,5)	8 (33,3)	0,307	0,083

Особенности течения периода гестации при различном уровне 17-ОНР

Осложнение течения периода гестации	17-ОНР до 5,9 нг/мл (n = 65)	17-ОНР более 5,91 нг/мл (n = 50)	p
Угроза невынашивания:			
I триместр	16 (24,6)	25 (50,0)	0,005*
II триместр	27 (41,5)	33 (66,0)	0,009*
III триместр	13 (20,0)	16 (32,0)	0,142
ИЦН	3 (4,6)	9 (18,0)	0,019*
ХМПН во II—III триместрах	61 (93,8)	48 (96,0)	0,607

Примечание. * — $p < 0,05$.

старше 31 года уровень ДГЭА-С более 2,5 мкг/мл лишь незначительно повышает шансы развития ИЦН ($\chi^2 = 5,71$; $p = 0,017$; ОШ = 3,94).

Снижая границу РИ уровня 17-ОНР для I триместра беременности, мы прогнозировали увеличение частоты осложнений у женщин с уровнем андальгита в диапазоне 5,91—12 нг/мл. Действительно, повышение уровня 17-ОНР в I триместре до 5,91 нг/мл и более сопровождается достоверным увеличением частоты ИЦН и угрозы невынашивания в I и II триместрах беременности (табл. 4). Метод логистического анализа было показано, чем выше уровень 17-ОНР, тем выше шанс возникновения осложнений течения беременности ($n = 115$; $R = 0,243$, $p = 0,009$).

Высокий уровень маркеров адренальной гиперандрогении с учетом разработанных РИ определен у 5,5% беременных.

По нашему мнению, изменение концентрации адренальных андрогенов в течение гестации следует рассматривать не как подтверждение врожденной ферментопатии, а как отражение особенностей стероидогенеза в этот период.

Выводы

1. Особенности секреции кортикостероидов в период гестации требуют дальнейшего изучения.

2. Разработанные РИ 17-ОНР (1,2—5,9 нг/мл) и ДГЭА-С (до 30 лет — 0,4— 3,2 мкг/мл, старше 31 года — 0,3—2,5 мкг/мл) могут использоваться в качестве лабораторной нормы гормонов для I триместра беременности.

3. Уровень 17-ОНР более 5,9 нг/мл в I триместре является предиктором андрогензависимых осложнений течения беременности ($p < 0,05$).

4. Изолированное повышение ДГЭА-С не сопровождается увеличением частоты андрогензависимых осложнений гестации — угрозы прерывания беременности, ИЦН ($p > 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманова Р. А., Омаров С.-М. А. // Материалы II Российского форума "Мать и дитя". — М., 2000. — С. 6.
2. Боткина Т. В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001.
3. Гончаров Н. П., Кацья Г. В., Никитин А. Н. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. 2004.
4. Ляшко Е. С. и др. // Мед. помощь. — 2000. — № 4. — С. 22—25.
5. Bonsel J. et al. // J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 167, N 3. — P. 465—471.
6. Leary P. O. et al. // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37. — P. 667—672.

Поступила 16.01.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.1-02:616.441-008.611-07

В. Ю. Шульгина¹, В. В. Фадеев², Г. А. Мельниченко^{1,2}

ФАКТОРЫ РИСКА ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва, ²ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

В ретроспективное исследование были включены 272 пациента (средний возраст 54 года), госпитализированные с различными формами токсического зоба в сочетании с нарушениями ритма сердца и/или признаками сердечной недостаточности (СН) с целью изучения факторов риска тиреотоксической кардиомиопатии. Нарушения ритма по типу синусовой тахикардии и/или суправентрикулярной экстрасистолии без явлений СН наблюдались у 53 из 272 (19,5%) пациентов (группа легкого течения ТКМП—ТКМП I), тогда как нарушения ритма по типу фибрилляции, и/или трепетания предсердий, и/или развитие СН на фоне ТТ обнаружены у 219 из 272 (80,5%) больных (группа тяжелого течения ТКМП—ТКМП 2). При регрессионном анализе, в котором в качестве неблагоприятного исхода рассматривалось тяжелое течение ТКМП, анализировались такие показатели, как возраст на момент госпитализации, период от выявления тиреотоксикоза (ТТ) до начала лечения, наличие ЭОП и сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. При сравнении групп статистически значимыми были различия по таким параметрам, как период от выявления ТТ до применения терапии (ОШ = 1,8, ДИ 95% 1,06—3,13; $p = 0,02$) и возраст пациентов на момент госпитализации (ОШ = 1,1, ДИ 95% 1,02—1,15; $p = 0,01$).

Ключевые слова: тиреотоксикоз, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, факторы риска.

A retrospective study covered 272 patients (mean age 54 years) admitted for different forms of toxic goiter concurrent with cardiac arrhythmias and/or signs with heart failure (HF), which was undertaken to explore risk factors of thyrotoxic cardiomyopathy (TTCM). Cardiac arrhythmias following the pattern of sinus tachycardia and/or supraventricular extrasystole without signs of HF were observed