

лептина и базальным уровнем инсулина и между уровнем лептина и HOMA_R . В то же время между уровнем лептина и S_{INS} обнаружили положительную ($r = 0,35$; $p = 0,01$), а между уровнем лептина и ISI — отрицательную корреляцию ($r = -0,39$; $p = 0,006$). Эти результаты позволяют предполагать, что гиперлептинемия у детей и подростков с ожирением, как и гиперинсулинемия, связана с инсулинорезистентностью и может служить дополнительным маркером этого состояния.

Выводы

1. Ожирение у детей и подростков сопровождается значительным усилением базальной продукции лептина. Абдоминально-висцеральная форма ожирения характеризуется более высоким уровнем лептина, чем глютеофеморальная.

2. У мальчиков и девочек с нормальной массой тела уровни лептина различаются на всех стадиях пубертатного периода. У детей и подростков с ожирением половые различия уровней лептина проявляются только на 5-й стадии, что может быть связано с нарушением баланса половых гормонов.

3. У детей и подростков с ожирением повышение базального уровня лептина коррелирует с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину. Таким образом, гиперлептинемия у детей и подростков может рассматриваться как дополнительный маркер инсулинорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манцорос Х. С. // Междунаро. журн. мед. практики. — 2000. — № 9. — С. 57—67.
2. Солнцева А. В. // Мед. новости. — 2001. — № 9. — С. 29—31.
3. Терещенко И. В. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 40—46.
4. Blum W. F., Englaro P., Hanitsch S. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2904—2910.
5. Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292—295.
6. Friedman J. M. // Nutr. Rev. — 1998. — Vol. 56. — P. 38—46.
7. Garcia-Mayor R. V., Andrade M. A., Rios M. et al. // J. Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2849—2855.
8. Ronnema T., Karonen S. N., Rissanen A. et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 26—31.
9. Stumvoll M., Mitracou A., Pimenta W. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 3. — P. 295—301.
10. Tanner J. W., Davies P. W. S. // J. Pediatr. — 1985. — Vol. 107. — P. 317.
11. WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series N 854. — Geneva, 1995.

Поступила 11.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 618.3-06:616.441]-078.33

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова, Г. А. Мельниченко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН — НОСИТЕЛЬНИЦ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ¹

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

С целью выявления факторов риска развития гестационной гипотироксинемии у женщин — носительниц антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) во время беременности проведено исследование, в которое были включены 73 женщины на разных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) при первичном обследовании; повышение уровня АТ-ТПО более 100 мЕд/л; отсутствие данных о патологии ЩЖ в прошлом. В контрольную группу вошли 128 беременных женщин без патологии ЩЖ. При оценке функции ЩЖ у женщин с АТ-ТПО, которые получали и не получали физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу беременности не выявлено. Отношение шансов развития гипотироксинемии во время беременности у женщин с уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л составило 3,14. В подгруппе женщин с АТ-ТПО и увеличением объема ЩЖ во II триместре беременности уровень fT_4 был значимо ниже, а уровень ТТГ — значимо выше, чем в контрольной группе. С помощью логистического регрессионного анализа было показано, что наиболее значимым предиктором развития гипотироксинемии у женщин с АТ-ТПО во время беременности является относительно высокий уровень ТТГ на ранних сроках гестации. Сделан вывод о целесообразности рассмотрения вопроса о превентивной терапии левотироксином у женщин — носительниц АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ и относительно высоким для ранних сроков беременности уровнем ТТГ (более 2 мЕд/л).

To define risk factors for gestational hypothyroxinemia in females carrying thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab) during pregnancy, a study was performed, which included 73 females at different periods of pregnancy in accordance with the following criteria: the lack of impaired dysfunction of the thyroid gland (TG) on primary examination; elevated TPO Ab levels (more than 100 mEU/l; no history of TG pathology. The control group comprised 128 pregnant females without TG pathology. Evaluation of TG function in females with TPO Ab who received and did not the physiological doses of iodine revealed that the function did not differ by the end of pregnancy. The odds ratio for hypothyroxinemia in pregnant females with more than 100 mEU/l of TPO Ab was 3.14. In a subgroup of females with TPO Ab and the enlarged TG in the second trimester, the level of fT_4 was significantly lower and that of thyroid-stimulating hormone (TSH) was significantly higher than those in the control group. Logistic regression analysis indicated that a relatively high level of TSH in early gestation was most significant in females with TPO Ab. It is concluded that it is expedient to consider whether preventive levothyroxine therapy is performed in females who carry TPO Ab with the enlarged TG and with TSH level that is relatively high (more than 2 mMe/l) for early pregnancy.

¹Работа выполнена при спонсорской поддержке компании "Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ" (Германия).

Изучение патологии ЩЖ во время беременности обусловлено рядом объективных сложностей, которые отражают современный уровень представлений по этой проблеме. В частности, изменение метаболизма тиреоидных гормонов и йода на протяжении беременности, динамически меняющееся взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода приводит к тому, что принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от традиционных. Дополнительные сложности вносит тот факт, что проблема нормативов уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов, которые теоретически должны различаться на разных сроках беременности, остается предметом дискуссий [9].

Носительство антител к щитовидной железе (ЩЖ) является достаточно распространенным феноменом (3—18%) в общей популяции и известным фактором риска развития гипотиреоза [1]. По данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщины с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и эутиреозом (нормальный уровень ТТГ) составляет всего 2,1% [16]. Тем не менее беременность является мощным физиологическим стимулятором ЩЖ и, по некоторым данным [5—7], само по себе носительство АТ-ТПО является фактором риска так называемой гестационной гипотироксинемии и даже сопряжено с некоторым риском ухудшения показателей, характеризующих психическое развитие детей [8, 14, 15]. Все это позволило ряду авторов предложить широкий скрининг нарушений функции ЩЖ на ранних сроках беременности и перед ее планированием [7], что подчеркивает актуальность изучения этой проблемы.

Распространенность носительства АТ-ТПО среди женщин репродуктивного возраста достаточно велика и составляет около 10% [7]. По данным нашего исследования, в случайной выборке беременных в Москве уровень АТ-ТПО превысил 150 мЕд/л у 9,8%, при этом нами не получено данных о том, что в общей (несмещенной) выборке женщин — носительниц АТ-ТПО повышен риск развития гипотироксинемии [3]. По нашему представлению, такой результат был вполне прогнозируем, поскольку было бы странным ожидать, что риск гес-

тационной гипотироксинемии имеет практически каждая десятая беременная женщина. В связи с этим было сделано предположение о гетерогенности группы женщин — носительниц АТ-ТПО и необходимости поиска дополнительных факторов риска гипотироксинемии, чему и посвящена данная работа.

Материалы и методы

Пациенты. В основную группу были включены 73 женщины на разных сроках беременности в соответствии со следующими критериями: отсутствие нарушений функции ЩЖ при первичном обследовании, повышение уровня АТ-ТПО более 100 мЕд/л, отсутствие сведений о какой-либо патологии ЩЖ в прошлом, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. Среди этих 73 женщин 41 была обследована в динамике. В контрольную группу вошли 128 беременных женщин без патологии ЩЖ, которые отвечали следующим критериям: отсутствие нарушения функции ЩЖ до и на протяжении беременности, отсутствие увеличения ЩЖ (объем менее 18 мл), отсутствие повышения уровня АТ-ТПО, отсутствие клинически значимых (диаметром более 1 см) узловых образований ЩЖ по данным УЗИ, отсутствие тяжелой соматической патологии. В контрольной группе 93 из 128 женщин на протяжении всей беременности получали индивидуальную йодную профилактику, подразумевающую прием 150—200 мкг йодида калия в виде отдельных препаратов (калия йодид 200) или в составе поливитаминных комплексов для беременных (табл. 1). Указанная подгруппа женщин была обозначена как "идеальная" контрольная, поскольку вошедшие в нее женщины наряду с тем, что исходно не имели никакой патологии ЩЖ, получали адекватное количество йода, что исключало развитие относительной гестационной гипотироксинемии, связанной с его дефицитом. Обследование подразумевало определение уровней ТТГ, свободного T_4 (fT_4), АТ-ТПО, УЗИ ЩЖ с определением ее объема, а также изучение гинекологического анамнеза. Кроме того, после родов у части женщин удалось получить информацию о массе тела плода и числе баллов по шкале Апгар при рождении.

Таблица 1

Общая характеристика пациенток, включенных в исследование, и их гинекологический анамнез (Ме [25; 75])

Группа обследованных	Число обследованных	Возраст, годы	Число беременностей, включая настоящую	Число самопроизвольных выкидышей		Роды (в анамнезе)		Число женщин, получавших йодную профилактику	
				абс.	%	число родов	число женщин	абс.	%
Основная: всего	73	27 [25; 32]	2 [1; 3]	15	(20,5)	1	18	48	65,8
						2	4		
						> 2	2		
						1	12		
						2	3		
в динамике	41	28 [25; 31]	2 [1; 4]	8	19,5	> 2	1	15	36,6
						2	3		
						> 2	1		
Контрольная (всего)	128	26 [22,8; 30]	2 [1; 2,3]	18	14	1	30	93	72,7
						2	1		
						3	1		

Лабораторные и инструментальные методы. Уровень ТТГ оценивали иммунометрическим методом наборами "Immulite" (норма 0,4—4 мЕд/л), уровень fT_4 — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма 11,5—23,2 пмоль/л), уровень АТ-ТПО — твердофазным иммунохемилюминесцентным методом наборами "Immulite" (норма < 35 мЕд/л). УЗИ проводили на аппарате "Hitachi EUB-405" с линейным датчиком 7,5 МГц. Увеличенным считали объем ЩЖ, превышающий 18 мл, рассчитанный по формуле J. Brunn (1981).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — "Практика", 1998). Использовали критерий Манна—Уитни (показатель T) для сравнения независимых выборок, тест Уилкоксона (показатель U) для сравнения связанных выборок, а также расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для сравнения нескольких групп количественных данных использовали тест Крускала—Уоллиса (критерий H); множественные сравнения с контрольной группой или между группами проводили с использованием критерия Данна (Q). Для сравнения относительных показателей использовали критерий χ^2 . Расчет отношения шансов (odds ratio) проводили по общепринятой формуле [2]. С целью выявления прогностических факторов (предикторов) развития гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО использовали логистический регрессионный анализ с расчетом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда χ^2 , отношения шансов и индивидуальных показателей риска. Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (Ме — медиана; 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

1. Функция ЩЖ на разных сроках беременности. В связи с тем что функционирование ЩЖ в значительной мере различается в 1-й и 2-й половине беременности и даже в отдельных триместрах, данные гормонального исследования анализировали в зависимости от сроков беременности. При оценке функции ЩЖ у женщин с АТ-ТПО (табл. 2), которые получали ($n = 48$) и не получали ($n = 25$) физиологические дозы йода, каких-либо различий к концу беременности не получено, в связи с чем

можно сделать вывод о безопасности индивидуальной йодной профилактики в плане нарушения функции ЩЖ для женщин — носительниц АТ-ТПО во время беременности. Кроме того, отсутствие указанных различий позволило объединить пациенток с АТ-ТПО, получавших и не получавших йод, для дальнейшего анализа в одну группу.

Поскольку часть женщин контрольной группы не получали на протяжении беременности йодную профилактику, была выделена так называемая "идеальная" контрольная группа женщин без патологии ЩЖ, которые на протяжении большей части беременности получали физиологические дозы йода. Среди 93 женщин этой группы 31 была обследована в I триместре, 45 — во II и 17 — в III (табл. 3). В группе женщин с АТ-ТПО во II триместре 5, а в III — 9 женщинам была назначена терапия левотироксином в связи с явной тенденцией к снижению уровня fT_4 . Результаты их гормонального исследования до назначения препарата также учитывали в расчетах. Таким образом, среди 73 женщин — носительниц АТ-ТПО явная гипотироксинемия ($fT_4 < 11,5$ пмоль/л) развилась у 14 (19,2%). Среди 128 женщин контрольной группы гипотироксинемия выявлялась статистически значимо реже ($n = 9$; $\chi^2 = 5,5$; $p = 0,018$), при этом всегда в III триместре беременности. С учетом этих показателей отношение шансов (odds ratio) развития гипотироксинемии у женщин с уровнем АТ-ТПО более 100 мЕд/л составило 3,14. Поскольку в данном случае речь идет об исследовании случай—контроль, высказаться об относительном риске гипотироксинемии не представляется возможным.

Как следует из табл. 3, различий между уровнями ТТГ и fT_4 в общей группе пациенток — носительниц АТ-ТПО в I триместре беременности не выявлено. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что одно только носительство АТ-ТПО (уровень более 100 мЕд/л) не является единственным фактором риска нарушения функции ЩЖ во время беременности, и в этой группе женщин необходим поиск дополнительных факторов риска развития гипотироксинемии. Косвенное подтверждение этому было получено при разделении группы пациенток — носительниц АТ-ТПО на подгруппы с зобом (объем ЩЖ > 18 мл; $n = 26$) и с нормальным объемом ЩЖ. Как показали результаты анализа, уровни ТТГ и fT_4 во II триместре беременности статистически значимо различались между четырьмя выделенными группами (см. табл. 3). При множественных сравнениях с использованием критерия Данна выявлено, что эти различия опре-

Таблица 2

Уровень ТТГ и fT_4 в группах женщин — носительниц АТ-ТПО, получавших ($n = 48$) и не получавших ($n = 25$) йодную профилактику на протяжении беременности (Ме [25; 75])

Срок беременности	ТТГ, мЕд/л		fT_4 , пмоль/л	
	йодная профилактика	без йодной профилактики	йодная профилактика	без йодной профилактики
1-я половина	1,46 [0,67; 1,85] ($n = 41$)	1,13 [0,44; 1,6] ($n = 21$)	16,1 [15,1; 17,3] ($n = 34$)	14,6 [14,2; 15,1] ($n = 10$)
2-я половина	1,71 [1, 26; 2,2] ($n = 33$)	1,32 [1,0; 1,9] ($n = 17$)	13,9 [12, 6; 14,5] ($n = 28$)	13,2 [12,2; 13,9] ($n = 14$)
$T(p)$ во 2-й половине беременности	368 (0,19)		242,5 (0,12)	

Таблица 3

Функция ЩЖ у женщин — носительниц АТ-ТПО разных подгрупп и "идеальной" контрольной группы (Ме [25; 75])

Контроль- ная группа (n = 93)	Женщины — носительницы АТ-ТПО						Контрольная группа (n = 93)		Н ¹ (p) (для ТТГ)	Н ² (p) (для Т ₄)
	общая группа (n = 73)		объем ЩЖ < 18 мл (n = 47)		объем ЩЖ > 18 мл (n = 26)		ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л		
	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мЕд/л	fТ ₄ , пмоль/л				
I	1,1 [0,42; 1,63]	14,1 [13,0; 19,35]	1,2 [0,59; 1,6]	16,6 [15,4; 18,1]	0,6 [0,32; 1,66]	15,1 [14,7; 16,8]	0,8 [0,4; 1,3]	16,3 [15,0; 18,0]	2,2 (0,72)	2,1 (0,8)
II	1,6 [1,0; 2,42]	13,4 [12,1; 14,6]	1,5 [0,72; 1,85]	14,5 [12,8; 15,6]	1,9 [1,12; 2,65]	12,75 [11,9; 13,4]	1,0 [0,67; 1,6]	15,35 [13,8; 16,6]	10,8 (0,017) ³	13,0 (0,006) ⁴
III	1,3 [0,8; 2,14]	12,4 [10,5; 13,9]	1,0 [0,58; 2,2]	13,4 [12,2; 14,6]	1,4 [1,0; 2,01]	12,7 [10,1; 14,6]	1,32 [0,87; 1,93]	14,4 [13,0; 15,7]	1,3 (1,0)	13,2 (0,005) ⁵
Н ⁶ (p)	—	35,3 (< 0,001)	—	20,1 (< 0,001)	—	10,7 (0,005)	—	0,359 (0,836)	—	—
Q ¹ (Q ²)	—	3,4* (5,7*)	—	2,8* (4,3*)	—	2,8* (3,0*)	—	—	—	—

¹N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней ТТГ в разных группах (в строках таблицы) по триместрам беременности.

²N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней fT₄ в разных группах по триместрам беременности.

³При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню ТТГ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 2,4; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 2,7; p < 0,05).

⁴При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню fT₄ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 3,3; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с АИТ и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 2,6; p < 0,05).

⁵При множественных сравнениях между группами с помощью критерия Данна получены статистически значимые различия по уровню fT₄ между контрольной группой и общей группой пациенток с АТ-ТПО (Q = 2,8; p < 0,05), а также между контрольной группой и группой пациенток с АИТ и увеличенным объемом ЩЖ (Q = 3,4; p < 0,05).

⁶N — критерий Крускала—Уоллиса при сравнении уровней fT₄ в одной и той же группе (в столбцах) между триместрами беременности.

Q¹ — критерий Данна для различий уровней fT₄ между I и II триместрами (* — p < 0,05).

Q² — критерий Данна для различий уровней fT₄ между I и III триместрами (* — p < 0,05).

делялись подгруппой пациенток с увеличенным объемом ЩЖ, тогда как показатели функции ЩЖ в группе носительниц АТ-ТПО без зоба не отличались от группы женщин без патологии ЩЖ, которые получали йодную профилактику. Аналогичная закономерность выявлена и в отношении уровня fT₄ (но не ТТГ) в III триместре беременности (рис. 1).

Если проанализировать представленные на рис. 1 диаграммы, можно заметить, что описанная тенденция к постепенному снижению уровня fT₄ от триместра к триместру имеет место и в контрольной группе, т. е. у женщин без патологии ЩЖ. Тот факт, что уровень fT₄ на поздних сроках беременности в норме всегда ниже, чем на ранних, а зачастую ниже норматива, предлагаемого для взрослых, хорошо известен [9, 11, 13] и связывается со значительным возрастанием тироксинсвязывающей активности плазмы к концу беременности, а также с методикой гормонального исследования. Тем не менее, по нашим данным, статистически значимых различий между уровнями fT₄ по триместрам беременности в контрольной группе не выявлено (H = 0,359; p = 0,836). Следует заметить, что в данном случае речь не идет об оценке динамики уровня fT₄ у одних и тех же пациенток (анализ повторных изменений), поскольку не все пациентки были обследованы в каждом триместре, в связи с чем и были использованы тесты Крускала—Уоллиса и Данна. Наряду с этим при аналогичном сравнении уровня fT₄ в различных подгруппах женщин — но-

сительниц АТ-ТПО (см. табл. 3), выяснилось, что во всех 3 выделенных группах женщин — носительниц АТ-ТПО, т. е. независимо от исходного объема ЩЖ, эти показатели были статистически значимо

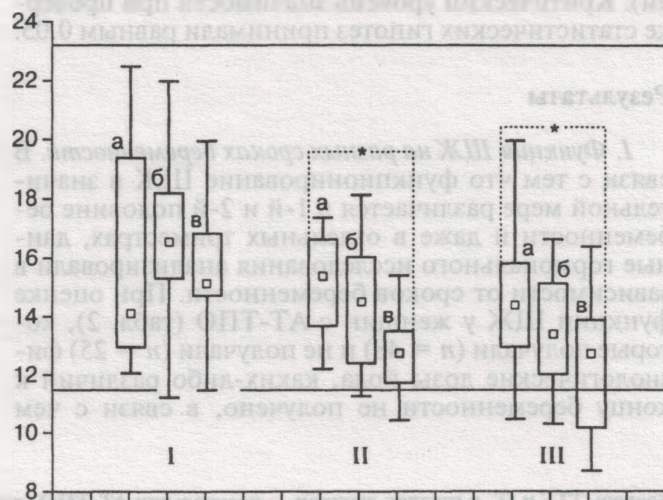


Рис. 1. Уровень fT₄ в контрольной группе женщин без патологии ЩЖ (a), у женщин — носительниц АТ-ТПО с нормальным объемом ЩЖ (б) и у женщин — носительниц АТ-ТПО с зобом (в) в разные триместры беременности (Ме 25 и 75% — минимальное и максимальное значение). Горизонтальными линиями обозначены границы нормы для уровня fT₄ (11,5–23,2 пмоль/л). * — p < 0,05 по критерию Данна после обнаружения различий в тесте Крускала—Уоллиса.

По оси ординат — уровень fT₄ (в пмоль/л); по оси абсцисс — триместры беременности.

выше в I триместре по сравнению со II и III, тогда как различий между показателями II и III триместров не выявлено. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что женщины с АТ-ТПО имеют несколько повышенный риск гипотироксинемии, а с другой, вероятно, иллюстрируют известную закономерность [6], в соответствии с которой в 1-й половине беременности (I и II триместры) происходит наибольшая физиологическая стимуляция ЩЖ, уменьшающаяся к концу беременности.

Статистически значимая динамика уровня ТТГ от I триместра беременности к III закономерно обнаруживалась во всех группах, включая контрольную ($N = 9,3$; $p = 0,009$; $Q = 3,0$; $p < 0,05$ между I и III триместрами), что отражает физиологическую закономерность постепенного повышения уровня ТТГ по мере увеличения срока беременности [6]. Число пациенток, у которых уровень ТТГ повышался до высоконормального (> 3 мЕд/л), рассениваемого рядом исследователей уже не как физиологический [7, 9], значимо не различалось между группами: в контрольной группе — 2 из 93 пациенток, в общей группе пациенток с АТ-ТПО — 1 из 73, в группе женщин с АТ-ТПО и зобом — 1 из 26, а без зоба — 1 из 47.

II. Предикторы гестационной гипотироксинемии.

Наиболее важной задачей исследования явилась попытка выделения в общей группе беременных женщин — носительниц АТ-ТПО подгруппы с максимальным риском развития гипотироксинемии, что позволило бы определить показания к превентивному назначению заместительной терапии левотироксином. Результаты предыдущего анализа показали, что, судя по всему, одно только носительство АТ-ТПО при отсутствии других проявлений аутоиммунного тиреоидита не определяет существенный риск развития гипотироксинемии, хотя в целом он, безусловно, выше, чем в контрольной группе.

С этой целью для анализа данных использовали логистический регрессионный анализ. В эту часть исследования была включена 41 женщина с АТ-ТПО, которая была обследована в динамике, т. е. в начале и в конце беременности. Для моделирования взаимосвязи различных факторов (уровня ТТГ, fT_4 , АТ-ТПО и объема ЩЖ в начале беременности) и риска развития гипотироксинемии на протяжении беременности женщины были разделены на 2 группы в зависимости от уровня fT_4 во 2-й полови-

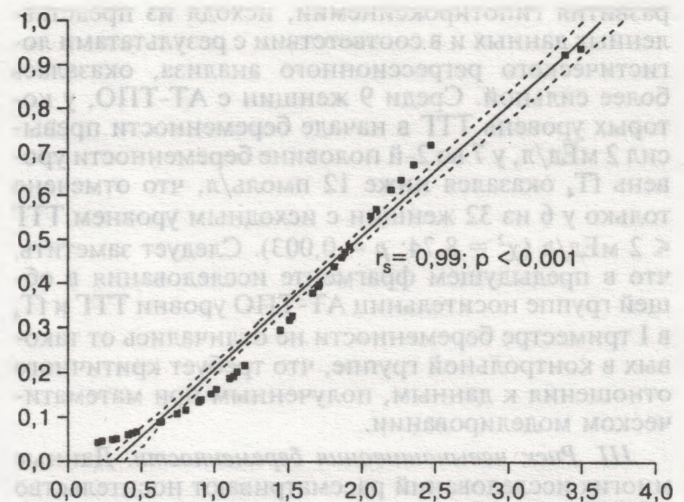


Рис. 2. Зависимость вероятности развития гипотироксинемии ($fT_4 < 12$ пмоль/л) на протяжении беременности от уровня ТТГ в ее начале. Представлена регрессия и ее 95% доверительный интервал. Точками обозначены индивидуальные вероятности развития гипотироксинемии у 41 женщины с АТ-ТПО, рассчитанные с использованием логистического регрессионного анализа (см. табл. 4).

По оси ординат — вероятность развития гипотироксинемии; по оси абсцисс — исходный уровень ТТГ (в мЕд/л).

не беременности. Среди 41 женщины, обследованной в динамике, уровень fT_4 во 2-й половине беременности достиг относительно низких значений (менее 12 пмоль/л) у 13 (31,7%). Результаты применения метода логистической регрессии по выявлению наиболее значимых предикторов развития гипотироксинемии в группе женщин — носительниц АТ-ТПО представлены в табл. 4. Относительный вклад отдельных предикторов выражается величиной статистики Вальда χ^2 . Как это следует из приведенных данных, риск развития гипотироксинемии положительно и статистически значимо коррелирует с уровнем ТТГ и отрицательно — с уровнем fT_4 , при этом не определяется такими показателями, как уровень АТ-ТПО и исходный объем ЩЖ. Таким образом, основными предикторами гипотироксинемии у беременных женщин с АТ-ТПО являются относительно высокий уровень ТТГ (рис. 2) и относительно низкий уровень fT_4 в начале беременности, при этом в соответствии с данной математической моделью риск развития гипотироксинемии не определяется уровнем АТ-ТПО и объемом ЩЖ.

Эту концепцию подтверждает тот факт, что в начале беременности уровень ТТГ у женщин, у которых во 2-й ее половине развилась гипотироксинемия ($fT_4 < 12$ пмоль/л), оказался статистически значимо выше ($T = 402,0$; $p < 0,001$) такового у женщин с нормальным уровнем fT_4 (0,98 [0,46; 1,5] мЕд/л против 2,06 [1,8; 2,1] мЕд/л). Аналогичная закономерность была выявлена и в отношении fT_4 , уровень которого в начале беременности был значимо выше в группе женщин, у которых он оставался нормальным на протяжении всей беременности (15,5 [14,7; 17,6] пмоль/л против 14,5 [12,4; 14,6] пмоль/л; $T = 173,5$; $p = 0,005$). Тем не менее связь уровня ТТГ в начале беременности и риска

Таблица 4

Показатели логистической регрессии оценки предикторов гипотироксинемии в группе женщин — носительниц АТ-ТПО ($n = 41$; для всей модели $p = 0,0008$)

Предикторы гипотироксинемии	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда χ^2	Достигнутый уровень значимости	Отношение шансов
Уровень ТТГ в начале беременности	1,99	7,35	0,001	7,34
Уровень fT_4 в начале беременности	-0,45	5,05	0,03	0,64
Уровень АТ-ТПО	-0,32	0,24	0,63	0,72
Исходный объем ЩЖ	0,006	0,005	0,94	1,0

развития гипотироксинемии, исходя из представленных данных и в соответствии с результатами логистического регрессионного анализа, оказалась более сильной. Среди 9 женщин с АТ-ТПО, у которых уровень ТТГ в начале беременности превысил 2 мЕд/л, у 7 во 2-й половине беременности уровень fT_4 оказался ниже 12 пмоль/л, что отмечено только у 6 из 32 женщин с исходным уровнем ТТГ ≤ 2 мЕд/л ($\chi^2 = 8,74$; $p = 0,003$). Следует заметить, что в предыдущем фрагменте исследования в общей группе носительниц АТ-ТПО уровни ТТГ и fT_4 в I триместре беременности не отличались от таковых в контрольной группе, что требует критичного отношения к данным, полученным при математическом моделировании.

III. Риск невынашивания беременности. Данные многих исследований рассматривают носительство АТ-ТПО как самостоятельный фактор риска самопроизвольного прерывания беременности [12]. В группе женщин — носительниц АТ-ТПО самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе имело место у 20,6% (у 15 из 73), а в контрольной группе — у 14% (у 18 из 128). Отсутствие статистически значимых различий этих показателей ($\chi^2 = 0,66$; $p = 0,42$) не позволило сделать аналогичный вывод при анализе нашего материала.

IV. Развитие новорожденных. Наблюдавшиеся нами женщины рожали в различных родовспомогательных учреждениях Москвы, что затруднило унифицированный сбор информации и не могло обеспечить использование единых критериев диагностики патологии беременной и плода. Наиболее интересные данные, а именно показатели физического и психического развития детей, вероятно, будут получены при дальнейших исследованиях. По баллам шкалы Апгар, которая весьма субъективно и грубо характеризует состояние новорожденного, каких-либо различий между группами не выявлено. У большей части женщин удалось получить информацию о массе тела новорожденных, но каких-либо различий по этому показателю между контрольной группой ($n = 70$; 3325 [3056; 3598] г) и общей группой женщин с АТ-ТПО ($n = 49$; 3380 [3100; 3670] г; $T = 3055,5$; $p = 0,53$), а также подгруппами женщин, у которых определялась явная гипотироксинемия и увеличение объема ЩЖ, не выявлено.

Обсуждение

Разноречивость многочисленных исследований, посвященных аутоиммунной и йоддефицитной патологии ЩЖ у беременных, имеет ряд объективных предпосылок. Во-первых, эти исследования проводятся в странах с различным йодным обеспечением; во-вторых, в такие исследования включают достаточно разнородные выборки женщин (начиная от пациенток центров по лечению бесплодия, заканчивая женщинами, активно обращающимися к эндокринологу, и случайными выборками, при этом о последних речь идет достаточно редко). Наконец, в-третьих, существенные сложности создает отсутствие единых представлений о нормативах для уровней гормонов, в первую оче-

редь для fT_4 , на результаты определения которого оказывают заметное влияние как эндогенные факторы, так и в значительной мере используемые методы гормонального анализа [11].

Наше недавнее исследование [3], в которое с целью оценки реальной распространенности патологии ЩЖ у беременных была включена случайная выборка женщин, не подтвердило достаточно распространенное представление о том, что носительство АТ-ТПО является фактором риска гипотироксинемии. Как уже указывалось, это позволяет косвенно предположить, что одно только носительство АТ-ТПО при отсутствии других признаков аутоиммунной патологии ЩЖ в полной мере не определяет риск гестационной гипотироксинемии.

В данном исследовании, в которое были включены менее однородная выборка женщин — носительниц АТ-ТПО и контрольная группа, было показано, что тенденция к снижению функции ЩЖ в большей мере наблюдается в подгруппе женщин — носительниц АТ-ТПО с увеличенным объемом ЩЖ. Судя по всему, именно за счет этой подгруппы общий риск гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО больше, чем в контрольной группе (отношение шансов 3,14).

Результаты логистического регрессионного анализа оказались наиболее интересными, хотя, как и в случае анализа любой математической модели, требующими наиболее осторожной интерпретации. Во-первых, было показано, что вероятность развития гипотироксинемии статистически значимо и сильно коррелирует с уровнем ТТГ в начале беременности и в несколько меньшей степени — с уровнем fT_4 в этот период, при этом при уровне ТТГ > 2 мЕд/л эта вероятность превышает 50%. Такое же предположение уже выдвигал D. Glinioer [7] и даже предлагал базирующийся на нем алгоритм диагностики гипотиреоза у беременных, но в нашей работе он получил фактическое обоснование. Во-вторых, было показано, что риск развития гипотироксинемии не связан с уровнем АТ-ТПО. Возможно, это отражает тот факт, что во время беременности, на фоне естественной иммуносупрессии, происходит закономерное снижение уровня АТ-ТПО по мере увеличения срока гестации [6].

Тем не менее, как уже указывалось, к результатам нашего исследования необходимо относиться критично, особенно в аспекте рекомендаций о целесообразности превентивной терапии левотироксином в отдельных группах пациенток — носительниц АТ-ТПО. В первую очередь это связано с тем, что теоретически обоснованный термин "гестационная гипотироксинемия" на сегодняшний день еще не имеет конкретных диагностических критериев, но уже активно используется во многих исследованиях. Авторы практически всех опубликованных работ исходят из того, что низконормальный, а тем более сниженный уровень fT_4 нефизиологичен для нормальной беременности. Тем не менее если в отношении 1-й половины беременности это положение не вызывает особых возражений, то, как показали результаты ряда исследований [11, 13] и собственный опыт, в конце беременности уровень fT_4 в ряде случаев оказывается сниженным и у

женщин без каких-либо признаков патологии ЩЖ и получавших индивидуальную йодную профилактику. В то же время этот феномен чаще встречается у носительниц АТ-ТПО и в условиях выраженного йодного дефицита [4, 13].

Очень важен вопрос о том, насколько оправдано превентивное назначение левотироксина женщинам с повышенным риском гестационной гипотироксинемии (АТ-ТПО в сочетании с относительно высоким уровнем ТТГ и увеличением ЩЖ). Несмотря на всю простоту и, судя по всему, безопасность такого назначения, эта рекомендация, которую, следуя логике, даем и мы, еще не получила окончательного подтверждения. В первую очередь это связано с тем, что она пока базируется преимущественно на исследованиях, изучавших такой суррогатный показатель, как динамика уровня тиреоидных гормонов, методология определения которого во время беременности во многом несовершенна. На сегодняшний день существует очень мало подтверждений того факта, что носительство АТ-ТПО в сочетании с указанными факторами сопровождается существенным риском нарушения развития плода. Особое внимание многих исследователей привлекает работа V. Pop и соавт. [15], в которой изучалось психомоторное развитие 10-месячных младенцев и было показано, что дети, у матерей которых уровень fT_4 на 12-й неделе беременности находился ниже 10-го перцентиля, имели повышенный относительный риск (5,8) психомоторных расстройств. Тем не менее это и несколько других подобных исследований оставляют ряд вопросов, открывающих перспективу для дальнейших исследований. Во-первых, является ли гипотироксинемия самостоятельным и единственным фактором, прямое воздействие которого обуславливает риск нарушения развития плода? Так, в другой работе V. Pop и соавт. [14] показано, что у детей, матери которых во время беременности были носительницами АТ-ТПО без снижения функции ЩЖ, определялось снижение коэффициента интеллектуального развития (IQ) на 10 пунктов. Еще одно, наиболее серьезное возражение полученным данным заключается в том, что остается не вполне понятным, насколько стойкими являются выявленные изменения. В большинстве опубликованных работ изучали психомоторное развитие достаточно маленьких детей, в связи с чем огромный интерес представляет длительное наблюдение за обследованными пациентами вплоть до взрослого возраста. Кроме того, нужно отметить, что не все без исключения исследования констатировали неблагоприятное влияние гипотироксинемии на развитие плода [10].

Выводы

1. Назначение индивидуальной йодной профилактики физиологическими дозами йода (200 мкг в день) женщинам — носительницам АТ-ТПО не сопровождается повышением риска нарушения функции ЩЖ во время беременности.

2. Само по себе повышение уровня АТ-ТПО независимо от его степени при отсутствии других признаков аутоиммунной патологии ЩЖ не сопровождается существенным повышением риска развития гестационной гипотироксинемии и при отсутствии нарушения функции ЩЖ не требует назначения левотироксина, но не исключает необходимость динамической оценки функции ЩЖ у женщины.

3. К факторам риска гестационной гипотироксинемии у женщин — носительниц АТ-ТПО во время беременности, при сочетании которых в индивидуальном порядке целесообразно обсуждение вопроса о превентивной терапии левотироксином, относятся увеличение объема ЩЖ и относительно высокий для ранних сроков беременности уровень ТТГ (> 2 мЕд/л).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. — М., 2002.
2. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М., 1998.
3. Fadeyev V., Lesnikova S., Melnichenko G. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 7. — Suppl. — P. 92.
4. Glinioer D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276–287.
5. Glinioer D., Rihai M., Grün J. P., Kinthaert J. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 197–204.
6. Glinioer D. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 404–433.
7. Glinioer D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403–411.
8. Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 549–555.
9. International Thyroid Testing Guidelines. National Academy of Clinical Biochemistry. — Los Angeles, 2001.
10. Liu H., Momotani N., Noh J. Y. et al. // Arch. Intern. Med. — 1994. — Vol. 154. — P. 785–787.
11. McElduff A. // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 39. — P. 158–161.
12. Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. // Am. J. Reprod. Immunol. — 2001. — Vol. 45. — P. 72–77.
13. Panesar N. S., Li C. Y., Rogers M. S. // Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38. — P. 329–332.
14. Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 3561–3566.
15. Pop V. J., Kuipers J. L., van Baar A. L. et al. // Clin. Endocrinol. — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.
16. Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 43. — P. 55–68.

Поступила 03.03.03