

УДК 618.36:612.017.1:616.441-006.6-059

О.С.Паснок

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ВАГІТНИХ З ПІДВИЩЕНИМ ТИТРОМ АНТИТІЛ ДО ТИРЕОЇДНОЇ ПЕРОКСИДАЗИ ЗА УМОВ ЙОДНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Кафедра акушерства і гінекології №1 (зав. – проф. В.М.Беседін)
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Резюме. Вивчено функціональний стан щитоподібної залози (ЩЗ) у вагітних з підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) за умов йодної недостатності в довікллі. Показано, що основними предикторами гіпотироксинемії у вагітних з підвищеним титром антитіл до ТПО є відносно високий рівень тиреотропного гормону і низький рівень вільного тирокси-

ну на початку вагітності. Призначення індивідуальної йодної профілактики фізіологічними дозами калію йодиду (200 мкг на добу) жінкам із підвищеним титром антитіл до ТПО не супроводжується зростанням ризику порушення функції ЩЗ під час вагітності.

Ключові слова: щитоподібна залоза, вагітність, йодна недостатність, гіпотироксинемія.

Вступ. Наявність підвищеного титру антитіл до щитоподібної залози (ЩЗ) розглядається як досить поширений феномен у загальній популяції. Його частота перебуває в межах від 3 до 18 % і є відомим чинником ризику розвитку гіпотиреозу [1]. За даними Вікгемського дослідження, щорічний ризик розвитку гіпотиреозу в жінки з підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) та еутиреозом (нормальний рівень ТТГ) становить всього 2,1 % [8]. Вагітність є потужним фізіологічним стимулятором ЩЗ [6]. Сам по собі підвищений титр антитіл до ТПО вважається чинником ризику так званої гестаційної гіпотироксинемії і навіть пов'язаний із певним ризиком погіршення показників, які характеризують психічний розвиток дітей [5]. Багатьма дослідниками пропонується широкий скринінг порушень функції ЩЗ на ранніх термінах вагітності і перед її плануванням [4]. Поширеність підвищеного титру антитіл до ТПО серед жінок репродуктивного віку досить значна і становить близько 10 % [9].

У проведених нами дослідженнях серед випадкової вибірки 255 вагітних, які проживають за умов йодної недостатності, підвищений титр антитіл до ТПО виявлено в 17,3 % випадків. Серед обстежених вагітних зазначені зміни виявлені в першому триместрі в 11, у другому – у 24, а в третьому триместрі – у 9 жінок. Титр антитіл до ТПО, що перевищував рівень 150 МО/мл, виявлений у 32 (12,5 %) обстежених (відповідно у 7, 19 і 6 жінок по триместрах). При цьому нами не отримані дані про підвищений ризик розвитку гіпотироксинемії в загальній вибірці жінок із наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО. Це змушує здійснювати пошук додаткових причин гіпотироксинемії, враховуючи гетерогенність групи жінок із наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО.

Мета дослідження. Вивчити функціональний стан ЩЗ у вагітних із підвищеним титром антитіл до ТПО, що проживають за умов йодної недостатності в довікллі.

Матеріал і методи. Визначення рівнів ТТГ (норма від 0,4 до 4,0 мМО/л), вільного тироксину (вТ₄) (показники нормального спектра від 11,5 до

23,2 пмоль/л), антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) (норма < 35 МО/мл) здійснювали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів виробництва фірми «Immuno-tech» (Чехія).

Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ здійснювали з допомогою апарата «Logiq-100» з використанням лінійного датчика 7,5 МГц. Збільшеним вважали об'єм ЩЗ, що перевищував 18 см³, розрахований за формулою J. Brunn (1981).

Статистичний аналіз даних здійснювали з допомогою пакетів STATISTICA 6.0 (Stat-Soft, 2001) і програми BIOSTATISTICA 4.03 (S.A.Glantz, McGraw Hill, 1998). Використовували критерій Манна-Уїтні (показник T) для порівняння незалежних вибірок, тест Уїлкоксона (показник W) для порівняння зв'язаних вибірок, а також розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Для оцінки значущості відмінностей між вибірками з розподілом, що наближується до нормального, за тестом Шапіро-Уїлка (показник SW), використовували критерій Стюдента (показник t) і розрахунок 95 % довірчого інтервалу для різниці середніх (CI 95 %). Для порівняння відносних показників використовували критерій χ^2 (хі-квадрат). Розрахунок співвідношення шансів (odds ratio) проводили за загальноприйнятою формулою [3]. Дані в тексті і в таблицях наведені у вигляді Me [25; 75] (Me – медіана; 25 і 75 – перший і третій квартилі) або M±SD (де M – середня арифметична, SD – середньоквадратичне відхилення). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за 0,05.

До основної групи включені 44 жінки на різних термінах вагітності відповідно до таких критеріїв: відсутність порушень функції ЩЗ при первинному обстеженні; підвищення титру антитіл до ТПО; відсутність даних за будь-яку патологію ЩЗ в анамнезі і тяжкої супутньої патології. До контрольної групи увійшли 126 вагітних без патології ЩЗ, які відповідали таким критеріям: відсутність порушення функції ЩЗ до і впродовж вагітності, відсутність збільшення ЩЗ, відсутність підвищення титру антитіл до ТПО, відсут-

ність вузлових утворень ЩЗ за даними УЗД, відсутність тяжкої соматичної патології. У контрольній групі 97 із 126 жінок упродовж всієї вагітності отримували індивідуальну йодну профілактику шляхом прийому 200 мкг калію йодиду на добу у вигляді окремих препаратів або в складі полівітамінних комплексів для вагітних.

Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці функції ЩЗ у жінок із наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО (табл. 1), які отримували (n=29) і не отримували (n=15) фізіологічних доз калію йодиду, будь-яких відмінностей до кінця вагітності не отримано. Це свідчить про безпечність індивідуальної йодної профілактики стосовно порушення функціонального стану ЩЗ у жінок із наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО під час вагітності. Відсутність зазначених відмінностей дозволило об'єднати пацієнток з антитілами до ТПО, що отримували і не отримували калію йодиду, для подальшого аналізу в одну групу.

У групі вагітних з підвищеним титром антитіл до ТПО у другому триместрі шістьом жінкам, а в

третьому триместрі вагітності вісьмом жінкам призначена терапія лівотироксином у зв'язку з явною тенденцією до зниження рівня вТ₄. Результати гормонального дослідження до призначення препарату також враховувалися в розрахунках. Серед 44 жінок з наявністю підвищеного титру антитіл до ТПО явна гіпотироксинемія (вТ₄<11,5 пмоль/л) розвинулася у 8 (18,2 %). Серед 128 жінок контрольної групи гіпотироксинемія виявлена достовірно менше (n=9; $\chi^2 = 5,5$; p < 0,05), при цьому завжди в третьому триместрі вагітності. Враховуючи ці показники, співвідношення шансів (odds ratio) розвитку гіпотироксинемії у жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО становило 3,14.

Відмінностей між рівнями ТТГ і вТ₄ у загальній групі хворих із підвищеним титром антитіл до ТПО в першому триместрі вагітності не виявлено (табл. 2).

Враховуючи той факт, що наявність підвищеного титру антитіл до ТПО не розглядається як єдиний чинник ризику порушення функції ЩЗ під час вагітності, нами здійснювався в цій групі

Таблиця 1

Рівень тиреотропного гормону і вільного тироксину в групах жінок з підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази, які отримували (n=29) і не отримували (n=15) йодної профілактики впродовж вагітності (Me [25; 75])

Термін вагітності	ТТГ, мМО/л		вТ ₄ , пмоль/л	
	Йодна профілактика	Йодна профілактика відсутня	Йодна профілактика	Йодна профілактика відсутня
Перша половина	1,48 [0,65; 1,87] (n=29)	1,15 [0,42; 1,8] (n=15)	16,2 [15,2; 17,5] (n=29)	14,4 [14,1; 15,2] (n=15)
Друга половина	1,72 [1,28; 2,4] (n=23)	1,34 [1,2; 1,8] (n=11)	13,8 [12,4; 14,7] (n=23)	13,4 [12,4; 13,7] (n=11)
T (p) у другій половині вагітності	364 (0,17)		246,5 (0,14)	

Примітка. 1. Me – медіана; 2. T – критерій Манна-Уїтні

Таблиця 2

Функціональний стан щитоподібної залози в різних групах жінок з підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази та в контрольній групі (Me [25; 75])

Триместр	Жінки з підвищеним титром антитіл до ТПО						Контрольна група (n=97)	
	Загальна група (n=44)		Об'єм ЩЗ > 18 см ³ (n=27)		Об'єм ЩЗ < 18 см ³ (n=17)		ТТГ, мМО/л	вТ ₄ , пмоль/л
	ТТГ, мМО/л	вТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мМО/л	вТ ₄ , пмоль/л	ТТГ, мМО/л	вТ ₄ , пмоль/л		
Перший	1,2 [0,44; 1,62]	14,2 [13,1; 9,45]	1,3 [0,58; 1,7]	16,4 [15,2; 18,4]	0,7 [0,32; 1,68]	15,2 [14,1; 16,9]	0,9 [0,4; 1,2]	16,4 [15,1; 17,9]
Другий	1,5 [0,94; 2,16]	13,6 [12,4; 14,7]	1,5 [0,74; 1,82]	14,6 [12,7; 15,6]	1,9 [1,08; 2,62]	12,8 [11,9; 13,5]	1,1 [0,65; 1,6]	15,3 [13,9; 16,4]
Третій	1,4 [0,84; 2,12]	12,4 [10,8; 13,9]	1,0 [0,56; 2,14]	13,5 [12,3; 14,7]	1,4 [1,0; 2,04]	12,8 [10,2; 14,5]	1,3 [0,86; 1,92]	14,2 [12,9; 15,6]
Q ¹ (Q ²)	-	3,5* (5,8*)	-	2,9* (4,3*)	-	2,9* (3,1*)	-	-

Примітка. Q¹ – критерій Данна для відмінності рівнів вТ₄ між першим і другим триместрами (*p<0,05); Q² – критерій Данна для відмінності рівнів вТ₄ між першим і третім триместрами (*p<0,05)

Таблиця 3

Оцінка параметрів логістичної регресії предикторів гіпотироксинемії в групі жінок із підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази (n=44; для всієї моделі p=0,0008)

Предиктори гіпотироксинемії	Коефіцієнт регресії	Критерій χ^2	Досягнутий рівень значимості	Співвідношення шансів
Рівень ТТГ на початку вагітності	1,98	7,32	0,001	7,31
Рівень вТ ₄ на початку вагітності	-0,42	5,15	0,03	0,62
Титр антитіл до ТПО	-0,34	0,34	0,63	0,74
Початковий об'єм ЩЗ	0,006	0,005	0,94	1,0

жінок пошук додаткових чинників ризику розвитку гіпотироксинемії. З цією метою жінки з підвищеним титром антитіл до ТПО розподілені на підгрупи із зобом (об'єм ЩЗ > 18 см³; n=27) і з нормальним об'ємом ЩЗ. Як показали результати аналізу, рівні ТТГ і вТ₄ у другому триместрі вагітності статистично значуще відрізнялися між виділеними групами. При множинних порівняннях із використанням критерію Данна виявлено, що ці відмінності визначалися підгрупою хворих із збільшеним об'ємом ЩЗ, у той час як показники функції ЩЗ у групі жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО без зоба не відрізнялися від групи жінок без патології ЩЗ, які отримували йодну профілактику. Аналогічна закономірність виявлена і стосовно рівня вТ₄ (але не ТТГ) у третьому триместрі вагітності.

Зазначена тенденція до поступового зниження рівня вТ₄ від триместру до триместру спостерігається і в контрольній групі, тобто в жінок без патології ЩЗ, які отримували йодну профілактику. Той факт, що рівень вТ₄ на пізніх термінах вагітності в нормі завжди нижчий, ніж на ранніх, пов'язується зі значним зростанням тироксин-зв'язувальної активності плазми наприкінці вагітності [2].

У той же час статистично значущих відмінностей між рівнями вТ₄ по триместрах вагітності в контрольній групі не виявлено (N=0,359; p=0,836). Поряд з цим при аналогічному порівнянні рівня вТ₄ у різних підгрупах жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО з'ясувалося, що у всіх виділених групах жінок з підвищеним титром антитіл до ТПО, тобто незалежно від початкового об'єму ЩЗ, ці показники статистично значуще вищі в першому триместрі порівняно з другим і третім, у той час як відмінностей між показниками другого і третього триместру не виявлено.

З метою виділення в загальній групі вагітних із підвищеним титром антитіл до ТПО підгрупи з максимальним ризиком розвитку гіпотироксинемії нами використаний логістичний регресійний аналіз. Під спостереженням перебувало 37 жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО, які обстежені в динаміці, тобто на початку і наприкінці вагітності. Для моделювання взаємозв'язку різних чинників (рівень ТТГ, вТ₄, антитіл до ТПО і об'єму ЩЗ на початку) і ризику розвитку гіпотироксинемії впродовж вагітності жінки розподілені на дві групи залежно від рівня вТ₄ у другій по-

ловині вагітності. Серед 37 жінок, обстежених у динаміці, рівень вТ₄ у другій половині вагітності досяг відносно низьких значень (менше 12 пмоль/л) в 11 жінок (29,7%). Результати застосування методу логістичної регресії з виявлення найбільш значущих предикторів розвитку гіпотироксинемії в групі жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО наведені в таблиці 3. Як бачимо, ризик розвитку гіпотироксинемії позитивно і вірогідно корелює з рівнем ТТГ і негативно – з рівнем вТ₄, при цьому не визначається такими показниками, як рівень титру антитіл до ТПО і початковий об'єм ЩЗ.

Отже, основними предикторами гіпотироксинемії у вагітних із підвищеним титром антитіл до ТПО є відносно високий рівень ТТГ і відносно низький рівень вТ₄ на початку вагітності, при цьому, у відповідності з використаною математичною моделлю, вона не визначається рівнем титру антитіл до ТПО і об'ємом ЩЗ. При рівні ТТГ на початку вагітності > 2 мМО/мл імовірність розвитку гіпотироксинемії перевищує 50%.

Оскільки ризик розвитку гіпотироксинемії не пов'язаний з рівнем титру антитіл до ТПО, цим фактом можна пояснити закономірне зниження рівня титру антитіл до ТПО при збільшенні термінів вагітності на тлі природної імуносупресії [7].

Висновки

1. Призначення індивідуальної йодної профілактики фізіологічними дозами калію йодиду (200 мкг на добу) жінкам із підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази не супроводжується підвищенням ризику порушення функції щитоподібної залози під час вагітності.

2. Підвищення титру антитіл тиреоїдної пероксидази, незалежно від його ступеня, за відсутності інших ознак аутоімунної патології щитоподібної залози, не супроводжується підвищенням ризику розвитку гестаційної гіпотироксинемії і за відсутності порушення функції щитоподібної залози не потребує призначення препаратів ліво-тироксину, але не виключає необхідності здійснення її динамічної оцінки.

3. До предикторів гестаційної гіпотироксинемії в жінок із підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази під час вагітності, при поєднанні яких в індивідуальному порядку доцільне обговорення питання про профілактичну

терапію препаратами лівотироксину, належить збільшення об'єму щитоподібної залози і відносно високий для ранніх термінів вагітності рівень тиреотропного гормону (>2 мМО/мл).

Перспективи подальших досліджень. З огляду на підвищений ризик розвитку гестаційної гіпотироксинемії безсумнівний науково-практичний інтерес становить вивчення результатів профілактичного призначення препаратів лівотироксину жінкам з підвищеним титром антитіл до тиреоїдної пероксидази в поєднанні з відносно високим рівнем тиреотропного гормону і збільшенням щитоподібної залози.

Література

1. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреология (руководство) / М.И. Балаболкин, Е.М.Клебанова, В.М.Кремьинска. – М.: Медицина, 2007. – 816 с.
2. Фадеев В.В. Функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин в условиях легкого йодного дефицита / В.В.Фадеев, С.В.Лесникова, Г.А.Мельниченко // Пробл. эндокринол. – 2003. – № 6. – С. 23-28.
3. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины: Пер. с англ. / Флетчер Р., Флетчер С., Вагрен Э. – М.: Медицина, 1998. – 216 с.
4. Carp H.J.A. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications / H.J.A.Carp, P.L.Meroni, Y.S.Shoenfeld // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47, Suppl. 3. – P.6-8.
5. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment / E.Ellen, E.Wasserman, K.Nelson [et al.] // Am. J. of Epidemiology. – 2008. – Vol. 167, № 6. – P. 701-710.
6. Galofre J.C. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review / J.C.Galofre, T.F.Davies // J. of Women's Health. – 2009. – Vol. 18, № 11. – P. 1847-1856.
7. Glinioer D. Gestational hypothyroxinemia and the beneficial effects of early dietary iodine fortification thyroid / D.Glinioer, J.Royet // Thyroid. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 431-434.
8. The incidence of thyroid disorders in the community - A twenty-year follow-up of the Whickham survey / M.P.J.Vanderpump, W.M.G.Tunbridge, J.M.French [et al.] // Clinical Endocrinology. – 1995. – Vol. 43. – P. 55-69.
9. Poppe K. Female infertility and the thyroid / K.Poppe, B.Volkeniers // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 153-165.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ТИТРОМ АНТИТЕЛ К ТИРЕОИДНОЙ ПЕРОКСИДАЗЕ В УСЛОВИЯХ ЙОДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.С.Паенок

Резюме. Изучено функциональное состояние щитовидной железы (ЩЖ) у беременных с повышенным титром антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) в условиях йодной недостаточности в окружающей среде. Показано, что основными предикторами гипотироксинемии у беременных с повышенным титром антител к ТПО являются относительно высокий уровень тиреотропного гормона и низкий уровень свободного тироксина в начале беременности. Назначение индивидуальной йодной профилактики физиологическими дозами калия йодида (200 мкг/сутки) женщинам с повышенным титром антител к ТПО не сопровождается повышением риска нарушения функции ЩЖ во время беременности.

Ключевые слова: щитовидная железа, беременность, йодная недостаточность, гипотироксинемия.

THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN GRAVIDAS WITH AN ENHANCED TITER OF ANTIBODIES TO THYROID PEROXIDASE UNDER CONDITIONS OF IODINE DEFICIENCY

O.S.Paienok

Abstract. The author has studied the functional condition of the thyroid gland [TG] in gravidas with an enhanced titer of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) under conditions of environmental iodine deficiency. It has been shown that the chief predictors of hypothyroxinemia in gravidas with an enhanced titer to TPO is a relatively high level of the thyroid-stimulating hormone and low level of free thyroxine at the beginning of the disease. The prescription of individual iodine prophylaxis by means of physiological doses of potassium iodide (200 mcg per diem) to women with an enhanced titer of antibodies to TPO is not accompanied with an increase of the risk of a thyroid dysfunction during pregnancy.

Key words: thyroid, pregnancy, iodine deficiency, hypothyroxinemia.

Danylo Halytskyi National Medical University (L'viv)

Рецензент – доц. Н.В.Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 73-76

Надійшла до редакції 21.01.2010 року