

© Е. В. Шелаева, Н. Г. Павлова,
Н. Н. Ткаченко, В. Л. Бородина

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА ПЛОДА ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

■ В статье приведены данные исследования содержания тиреотропного гормона и общего тироксина в крови беременных и их плодов, а также в амниотической жидкости в динамике с 20-й по 34-ю неделю физиологической беременности. Обсуждаются вопросы функционального созревания гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы в антенатальном периоде.

■ **Ключевые слова:** гипофизарно-тиреоидная система плода; кордоцентез; амниоцентез

Введение

В настоящий момент эндокринологи и акушеры-гинекологи единодушно считают, что необходимым условием для благополучного развития плода является ранняя коррекция нарушений функционального состояния щитовидной железы у беременной. С этой целью у пациенток, имеющих клинические проявления заболеваний щитовидной железы или отягощенный ими соматический анамнез, проводятся гормональные исследования для выявления наличия гипо- или гипертиреозидизма. Кроме того, в последние годы пристальное внимание специалистов привлекает субклинический гипотиреозидизм у беременных, который характеризуется повышенными значениями тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) при физиологическом содержании свободного тироксина в крови. Исследования последних лет дают основание считать, что наличие даже субклинического гипотиреозидизма у женщины при беременности негативно отражается на интеллектуальном развитии ребенка [6, 9, 10, 15].

Тиреоидные гормоны имеют исключительное значение для обеспечения нормального роста и развития плода, дифференциации его органов и тканей, особенно центральной нервной системы, регуляции метаболических процессов, формирования адаптивных реакций. Они влияют на обмен белков, липидов, электролитный баланс, участвуют в становлении процессов терморегуляции, оксификации, синтезе сурфактанта в легких плода. Известно, что акушерские осложнения, а также нарушения функции щитовидной железы у беременной в значительной степени влияют на процессы формирования и функционального созревания гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы плода [4, 6, 16, 18, 22], которые могут нарушаться на фоне патологического плодово-плацентарного кровообращения, при хронической гипоксии, тяжелой анемии и хромосомных аномалиях у плода, обуславливая задержку роста и развития плода [7, 17–20].

Чрезвычайное значение тиреоидных гормонов для нормального развития ЦНС плода, тяжелые медико-социальные последствия их дефицита при беременности делают исследования по изучению становления гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной функции одними из приоритетных для перинатальной неврологии.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении тиреотропной функции гипофиза и функции щитовидной железы плода в динамике во второй половине физиологической беременности.

Материалы и методы

Проведена оценка уровня ТТГ и общего тироксина (Т4) в крови 39 женщин и их плодов, а также в амниотической жидкости при физиологически развивающейся беременности в динамике с 20-й по 34-ю недели. Из них 27 женщин были об-

следованы с 20-й по 25-ю недели беременности, 10 пациенток — с 26-й по 30-ю и 2 пациентки — с 31-й по 34-ю.

Наличие заболеваний щитовидной железы являлось критерием исключения беременных из обследования. Амниотическая жидкость и кровь плодов были получены при выполнении диагностических амниоцентезов и кордоцентезов, которые проводились с целью карио- и резус-типирования плодов. Кровь матери получали непосредственно перед проведением инвазивной диагностики из локтевой вены.

В образцах амниотической жидкости, плазме крови плода и плазме крови беременных женщин проводилось определение уровня ТТГ и Т4 иммуноферментным методом с использованием диагностических наборов производства «Алкор-Био» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 5) методами параметрической статистики. Для оценки взаимосвязи между двумя свойствами проводили корреляционный анализ. Для оценки достоверности различий между двумя массивами данных вычисляли критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Как показали наши исследования, концентрация ТТГ в крови женщин с 20-й по 34-ю недели беременности оставалась постоянной и составила $0,92 \pm 0,45$ мМЕ/л.

В таблице 1 представлены средние значения уровня ТТГ в крови плодов и в околоплодных водах с 20-й по 34-ю недели физиологической беременности. Как видно из таблицы 1, уровень ТТГ в крови плодов в 26–30 недель был достоверно выше такового в 20–25 недель беременности ($p < 0,01$). Корреляционный анализ выявил в 25–30 недель беременности прямую зависимость между значениями ТТГ в крови плодов и сроком беременности ($r = 0,689$; $p < 0,01$). При проведе-

нии этого же анализа на массиве данных, включающих значения ТТГ в крови плодов, полученных в 31–34 недели, корреляционная связь ослабевала и составляла ($r = 0,506$; $p < 0,01$). Следует отметить, что в 31–34 недели беременности нам удалось обследовать только 2-х женщин, а следовательно, и кровь только 2-х плодов. Абсолютные значения ТТГ в крови этих плодов составили 5,56 и 3,47 мМЕ/л. Обращает на себя внимание тот факт, что каждое из этих значений было ниже средних значений уровня ТТГ, определенных в крови плодов в 26–30 недель беременности.

Уровни ТТГ в амниотической жидкости были значительно ниже соответствующих показателей в крови плодов и не зависели от срока беременности. Средние значения ТТГ в крови плодов превышали таковые в крови беременных в 20–25 недель в 4,2 раза, в 25–30 недель — в 7,2 раз и в 31–34 недели беременности — в 4,6 раз. Не обнаружено зависимости между уровнем ТТГ в крови плодов и в амниотической жидкости.

В дальнейшем мы проанализировали содержание общего тироксина в крови женщин и их плодов. Уровень общего тироксина в крови женщин не зависел от срока беременности и средние его значения составили $107,2 \pm 18,9$ нмоль/л.

В таблице 2 представлены средние значения уровня общего тироксина в крови плодов с 20-й по 34-ю недели физиологической беременности. Как видно из таблицы 2, с увеличением срока физиологической беременности концентрация общего тироксина в крови плодов нарастала и после 25-й недели беременности, достоверно превышала таковую в 20–25 недель беременности ($p < 0,01$). Корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной связи между уровнем общего тироксина в крови плодов и сроком беременности с 20-й по 30-ю недели ($r = 0,685$; $p < 0,01$). Подобный анализ, проведенный на общем массиве исследований (до 34-й недели беременности), свидетельствовал об усилении прямой корреляционной связи между изученными параметрами ($r = 0,717$; $p < 0,01$).

Уровень общего тироксина в амниотической жидкости не зависел от срока беременности

Таблица 1

Уровень ТТГ в крови плодов и амниотической жидкости при физиологической беременности (мМЕ/л)

Срок беременности (недели)	Амниотическая жидкость (M ± m)	Кровь плода (M ± m)
20–25 (n = 27)	0,18 ± 0,08	3,88 ± 0,91
26–30 (n = 10)	0,23 ± 0,073	6,62 ± 0,74 *
31–34 (n = 2)	0,11 ± 0,002	4,52 ± 1,04
* — $p < 0,05$ по сравнению со значением в 20–25 недель		

Таблица 2

Уровень общего тироксина в крови плодов при физиологической беременности (нмоль/л)

Срок беременности (недели)	Кровь плода (M ± m)
20–25 (n = 27)	21,1 ± 8,2
26–30 (n = 10)	40,12 ± 3,42 *
31–34 (n = 2)	50,09 ± 7,09 **

* — $p < 0,05$ дано по сравнению со значением в 20–25 недель;
 ** — $p < 0,01$ дано по сравнению со значением в 20–25 недель

и был, в среднем, в 2,3–5,5 раза ниже такового в крови плода. Его средние значения в околоплодных водах составляли $9,2 \pm 2,3$ нмоль/л. Не выявлено достоверной зависимости между уровнем общего тироксина в крови плодов и в амниотической жидкости.

Содержание общего тироксина в крови плодов не зависело от такового в крови матери и было ниже соответствующего показателя в крови беременных в 5 раз с 20-й по 25-ю недели беременности, в 2,7 раза с 25-й по 30-ю недели беременности и в 2,1 раза в 31–34 недели беременности.

Выявлена положительная корреляционная связь между уровнями ТТГ и общего тироксина в крови плода с 20-й по 30-ю недели беременности ($r = 0,377$; $p < 0,05$). Проведение этого анализа на всем массиве данных, включающем 2 исследования в 31–34 недели, приводило к ослаблению прямой корреляционной зависимости между сопоставляемыми показателями ($r = 0,338$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что регуляция тиреотропной функции гипофиза осуществляется путем выработки в гипоталамической области рилизинг-гормона — тиреолиберина. Закладка гипоталамических ядер начинается с 8–10 недели беременности, к 14-й неделе появляются отдельные нейросекреторные клетки. Становление нейросекреции заканчивается к 17–19 неделе беременности и связано с формированием гипоталамо-гипофизарных нейросекреторных волокон и развитием первичной сосудистой сети портальной системы гипофиза [3]. В первом триместре беременности содержание тиреолиберина в экстрагипоталамических тканях плода выше, чем в самом гипоталамусе, что дало основание предполагать, что именно этого происхождения тиреолиберин является стимулятором дальнейшей продукции ТТГ передней долей развивающегося гипофиза. Доказано, что у плода овцы развитие тиреотропной функции гипофиза начинается спустя 30 %, а тиреоидной функции, спустя 40 % времени прошедшего от начала беременности до ее окончания. При этом тиреолиберин гипоталамического происхождения появ-

ляется в крови плода только во второй половине беременности [14].

Аденогипофиз плода человека развивается, начиная с 5-й недели беременности из задней стенки зачатка глотки. ТТГ определяется в гипофизе уже в 7–8 недель. Как показали морфологические исследования на ранних этапах онтогенеза, рост и развитие щитовидной железы не зависят от наличия ТТГ и его уровня — щитовидная железа может развиваться и при отсутствии гипофиза [1, 4, 7, 8]. В крови плода ТТГ впервые обнаруживается на 12-й неделе беременности. Он стимулирует синтез тиреоидных гормонов, оказывает трофическое действие на щитовидную железу плода, способствуя ее функциональному и морфологическому развитию. Было показано, что чувствительность щитовидной железы плода к ТТГ повышается с увеличением срока беременности [1, 4, 8, 16].

Закладка щитовидной железы происходит на 3–4 неделе беременности из глоточной энтодермы. В процессе эмбрионального развития зачаток железы спускается из глотки через щитовидно-глоточный проток. К 6–7 неделе происходит разделение закладки на правую и левую доли, и к этому времени щитовидная железа плода занимает типичное для взрослого человека положение. С 9-й недели начинается процесс дифференцировки эпителия, образуются первые единичные фолликулы. Способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины щитовидная железа плода приобретает к 10–11 неделе. В 16–17 недель беременности процессы дифференцировки в щитовидной железе плода полностью заканчиваются, и она становится функционально активной [1, 2, 4, 8].

Проницаемость плацентарного барьера для гормонов гипоталамуса, гипофиза и щитовидной железы различна. Плацента относительно непроницаема для Т4 и 3,5,3'-трийодтиронина (Т3), и благодаря присутствию 5'-дейодиназ трансформирует Т4 в биологически более активный Т3. Тиреолиберин проникает через плацентарный барьер свободно, ТТГ — не проникает, поскольку имеет молекулы большой молекулярной массы [21].

Наши исследования показали, что содержание ТТГ в крови женщин с 20-й по 34-ю недели

физиологической беременности оставалось неизменным. Однако его уровень в крови плода с 20-й до 30-й недели прямо зависел от срока гестации. Этот факт свидетельствует о том, что тиреотропная функция гипофиза плода с увеличением срока беременности нарастает, что, по-видимому, является одним из стимулирующих факторов, способствующих функциональному и анатомическому развитию щитовидной железы плода в период его интенсивного роста во втором и третьем триместрах беременности. Это подтверждается и увеличением уровня общего тироксина, выявленным нами в крови плодов с 20-й по 34-ю недели физиологически развивающейся беременности. Он, как и уровень ТТГ, прямо зависел от срока беременности. Аналогичная связь между аденогипофизом и эндокринными железами плода обнаружена нами при исследовании адренокортикотропной функции гипофиза и глюкокортикоидной функции коры надпочечников плода при физиологически протекающей беременности [5].

Как показали наши данные, уровень ТТГ в крови плодов значительно превышал таковой в крови матери (4,0–6,7 раз), что свидетельствует о значительной функциональной активности аденогипофиза плода по сравнению с таковой взрослого организма. Отсутствие зависимости уровня общего тироксина в крови плода от аналогичного показателя в крови матери свидетельствует о практическом отсутствии тиреоидных гормонов материнского происхождения в плодовой циркуляции вследствие затрудненного их трансплацентарного переноса.

Считают, что механизм отрицательной обратной связи функционирует уже во внутриутробном периоде. Существование этого механизма в литературе подтверждают повышением уровня ТТГ в крови новорожденных и плодов, матери которых получали тиреостатические препараты [22]. Кроме того, увеличение уровня тироксина и снижение уровня ТТГ в крови плода наблюдали после серийных амниоинфузий левотироксина при внутриутробном лечении врожденного гипотиреоза [11, 12]. Однако экспериментальные исследования демонстрируют появление отрицательной обратной связи у плодов подопытных животных только в конце беременности [13]. В нашем исследовании нам удалось получить пробы пуповинной крови в 31–34 недели физиологической беременности только у 2-х плодов. Однако абсолютные значения ТТГ в обоих случаях были ниже средних значений уровня ТТГ, определенных в 26–30 недель, а уровень общего тироксина выше соответствующих значений. Прямая корреляционная зависимость между значениями ТТГ и общего тироксина в крови плодов при вклю-

чении этих результатов в общий массив данных, подвергающийся статистическому анализу, ослабевала.

Полученные нами данные дают основание предположить, что после 30-й недели начинает формироваться механизм отрицательной обратной гипофизарно-тиреоидной регуляции.

Кроме того, нам удалось показать, что ТТГ и общий тироксин содержатся в измеряемых количествах в амниотической жидкости, однако их концентрация в околоплодных водах значительно ниже, чем в плодовой и материнской циркуляции и не зависит от срока беременности и уровня гормонов в крови плода и матери. Вероятно, уровень общего тироксина в амниотической жидкости отражает суммарный уровень гормона плодового и частично материнского происхождения и не имеет диагностического значения для оценки функционального состояния щитовидной железы плода.

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали основные закономерности развития гипофизарно-тиреоидной функции плода во второй половине физиологической беременности, подтвердив относительно автономное от матери становление ее во внутриутробном периоде.

Литература

1. Баграмян Э. Р. Становление тиреотропной функции гипофиза и щитовидной железы плода / Баграмян Э. Р. // Акуш. и гин. — 1982. — № 9. — С. 12–16.
2. Кеттайл В. М. Патологическая эндокринная система / Кеттайл В. М., Арки Р. А.; Пер. англ. под общей ред. Ю. В. Наточина. — СПб., М.: Невский Диалект, БИНОМ, 2001.
3. Кобозева Н. В. Перинатальная эндокринология / Кобозева Н. В., Гуркин Ю. А. — Л.: Медицина, 1986.
4. Мурашко Л. Е. Щитовидная железа и беременность / Мурашко Л. Е., Мельниченко Г. А., Клименко Н. И., Хазова Е. Н. // Проблемы беременности. — 2000. — № 1. — С. 4–10.
5. Шелаева Е. В. Особенности функционального состояния коры надпочечников плода при беременности, осложненной инсулинозависимым сахарным диабетом / Шелаева Е. В., Михайлов А. В., Бородина В. Л., Опарина Т. И. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2001. — Т. XLX, Вып. 2. — С. 80–84.
6. Casey B. M. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes / Casey B. M., Dash J. S., Wells C., Byrd W. // Obst. Gyn. — 2005. — Vol. 105. — P. 239–244.
7. Circulation Thyroid Hormone Concentrations and Placental Thyroid Hormone Receptor Expression in Normal Human Pregnancy and Pregnancy Complicated by Intrauterine Growth Restriction / Kilby M. D., Verhaeg J.[et al.] // J. Clin. End. Met. — 1998. — Vol. 83. — P. 2964–2971.
8. Fisher D. A. Maternal-Fetal Thyroid Function in Pregnancy / Fisher D. A. // Clinics in Perinatology. — 1983. — Vol. 10. — P. 615–626.

9. *Haddow J. E.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child / Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 549–555.
10. *Morreale de Escobar G.* Is neurophysiological development related to maternal hypothyroxinemia? / Morreale de Escobar G., Obregon M. J., Escobar del Ray F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3975–3987.
11. *Nachum Z.* Graves' disease in pregnancy: Prospective evaluation of invasive treatment protocol / Nachum Z., Rakover Y., Weiner E., Shalev E. // *Am. J. Obst. Gyn.* — 2003. — Vol. 189. — P. 159–165.
12. *Perelman A. H.* Intrauterine Diagnosis and Treatment of Fetal Goitrous Hypothyroidism / Perelman A. H., Johnson R. L. // *J. Clin. End. Met.* — 1990. — Vol. 71. — P. 618–621.
13. *Piosic P. A.* Effects of maternal thyroid status on thyroid hormones and growth in congenitally hypothyroid goat fetuses during the second half of gestation / Piosic P. A., Van Groenigen M., Van Doorn J., De Vijlder J. J. M. // *Endocrinology.* — 1997. — Vol. 138. — P. 5–11.
14. *Polk D. H.* Thyroid hormone metabolism during development / Polk D. H. // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1995. — Vol. 7. — P. 469–477.
15. *Pop V. J.* Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy / Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 149–155.
16. *Thorpe-Beeston J. G.* Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulation hormone in the fetus / Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., Felton C. V., Butler J. // *New Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 24. — P. 532–536.
17. *Thorpe-Beeston J. G.* Relation between the fetal circulation and pituitary-thyroid function / Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., Snijders R. J., Felton C. V. // *Br. J. Obst. Gyn.* — 1991. — Vol. 98. — P. 1163–1167.
18. *Thorpe-Beeston J. G.* Thyroid function in anemic fetuses / Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., Snijders R. J., Felton C. V. // *Fetal Therapy.* — 1990. — Vol. 5. — P. 109–113.
19. *Thorpe-Beeston J. G.* Thyroid function in fetuses with chromosomal abnormalities / Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., Gosden C. M., McGregor A. M. // *BMJ.* — 1991. — Vol. 16. — P. 628.
20. *Thorpe-Beeston J. G.* Thyroid function in small to gestational age fetuses / Thorpe-Beeston J. G., Nicolaidis K. H., Snijders R. J., Felton C. V. // *Obst. Gyn.* — 1991. — Vol. 77. — P. 701–705.
21. *Wood Ch. E.* Endocrine functions / Wood Ch. E. // *Fetal growth and development* / Eds. R. Harding, A. D. Bocking. — Cambridge: University Press, 2001. — P. 186–206.
22. *Yanai N.* Fetal hydrops, associated with maternal propylthiouracil exposure, reversed by intrauterine therapy / Yanai N., Shveiky D. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 198–201.

Статья представлена В. В. Потиным
НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

FETAL PITUITARY-THYROID FUNCTION IN THE SECOND HALF OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY

Shelaeva E. V., Pavlova N. G., Tkachenko N. N., Borodina V. L.

■ **Summary:** The study of the normal development of fetal pituitary thyroid stimulation function and fetal thyroid function in the second and third trimesters of human pregnancy is presented. Concentrations of thyroid stimulation hormone and total thyroxine were measured in fetal blood and amniotic fluid samples at 20–34 weeks gestation.

■ **Key words:** fetal pituitary-thyroid function; cordocentesis; amniocentesis