

УДК 616.441:618.2

ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.А. ЛЯХНОВИЧ

Кафедра акушерства и гинекологии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Проводится анализ литературных данных о влиянии заболеваний щитовидной железы на течение беременности и развитие плода и новорожденного. Предполагается, что дефицит йода и связанная с ним патология щитовидной железы могут существенно влиять на репродуктивную функцию женщин, осложнять течение беременности и родов, приводить к формированию пороков развития, увеличивать частоту невынашивания беременности и перинатальной и детской смертности.

Ключевые слова: щитовидная железа, беременность, тиреоидные гормоны, дефицит йода.

The analysis of literature data on the impact of thyroid diseases on the course of pregnancy and the development of fetus and neonate is being carried out. It is suggested that iodine deficiency and associated thyroid pathology can affect the female reproductive function essentially, complicate the course of pregnancy and labour, result in malformations, increase miscarriage rate and perinatal and children mortality.

Key words: thyroid gland, pregnancy, thyroid hormone, iodine deficiency.



ЛЯХНОВИЧ
Наталья Анатольевна –
преподаватель-стажер
кафедры акушерства и
гинекологии
УО «Гродненский
государственный
медицинский
университет».
Закончила клиническую
ординатуру в 2008 г.
Занимается изучением
влияния патологии
щитовидной железы на
течение беременности и
послеродового периода.
e-mail:
smolei_natalia@mail.ru

Актуальность

Щитовидная железа (ЩЖ) является одним из важнейших звеньев нейроэндокринной системы. Ее функциональное состояние оказывает существенное влияние на репродуктивную функцию. Подтверждением наличия тесной связи тиреоидной и репродуктивной систем является изменение функции ЩЖ во время беременности и лактации [7].

Высокая распространенность эндокринной патологии, тенденция к дальнейшему увеличению заболеваемости у женщин фертильного возраста, связанные с этим неблагоприятные исходы для самой женщины и ее потомства имеют большое медико-социальное значение. Известно, что эндокринная система матери оказывает существенное влияние на рост, развитие плода и ребенка после рождения. Эндокринная патология матери может сопровождаться нарушением взаимоотношений в системе мать–плацента–плод–новорожденный. Чаще всего это связано с дисгормоногенезом у беременной, который увеличивает вероятность возникновения нарушений формирования и дифференцировки органов и тканей, становления их функций и нейроэндокринного уровня регуляции у плода и новорожденного. Результаты исследований

свидетельствуют также о высоком риске развития нарушений состояния здоровья и в последующие годы жизни у детей, матери которых страдают эндокринной патологией [3].

В связи с этим необходимо наблюдение за женщинами репродуктивного возраста с тиреоидной патологией, своевременная коррекция эндокринного статуса с целью предотвращения развития осложнений [3].

Наиболее распространенной эндокринной патологией являются йоддефицитные заболевания, к развитию которых приводит недостаток йода в окружающей среде. Известно, что в мире более 1 млрд. человек проживают в районах с йодным дефицитом [4].

Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. У женщин с патологией ЩЖ существует большая вероятность развития осложнений беременности и родов: ранних токсикозов, гестоза, внутриутробной гипоксии плода, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, дискоординированной родовой деятельности [4].

Биосинтез тиреоидных гормонов

Синтез тиреоидных гормонов осуществляется в фолликулах, которые представляют собой функциональную и морфологическую единицу ЩЖ. Фолликулы образуют дольки, отделенные друг от друга соединительной тканью. Полость каждого фолликула заполнена коллоидом, состоящим, в основном, из тироглобулина – гликопротеида.

Процесс биосинтеза тиреоидных гормонов можно разделить на 4 стадии:

1. Включение йода в ЩЖ. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает в желудочно-кишечный тракт с пищей и питьевой водой и всасывается в кишечнике в форме йодидов. Йодиды с током крови достигают ЩЖ, ткань которой обладает уникальной способностью захватывать и концентрировать йодид. Следует отме-

тять, что, наряду со ЩЖ, способностью концентрировать йод обладают также слюнные железы, слизистая желудка и молочные железы. Последние, в свою очередь, могут накапливать йод в 10 раз более активно по сравнению со ЩЖ.

2. Органификация йода. При помощи фермента пероксидазы и перекиси водорода захваченный йодид окисляется до активной формы. Активированный таким образом йодид способен йодировать молекулу тирозина с образованием монойодтирозина (МИТ) или дийодтирозина (ДИТ). При помощи этой пероксидазной системы ЩЖ использует каждый поступающий в нее атом йода и препятствует возвращению йодида в кровяное русло.

3. Процесс конденсации. МИТ и ДИТ под влиянием окислительных ферментов конденсируются с образованием биологически активных тиреоидных гормонов: трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Если происходит конденсирование между субъединицами МИТ и ДИТ, образуется Т3, при конденсации двух субъединиц ДИТ образуется Т4.

4. Высвобождение гормонов ЩЖ. При снижении уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови высвобождается тиреотропный гормон (ТТГ), под действием которого происходит гидролиз тироглобулина и образуются Т3 и Т4. Поступившие в кровоток Т3 и Т4 связываются с белками сыворотки крови, осуществляющими транспортную функцию. Одним из ведущих транспортных белков является тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), который связывает и транспортирует 75 % Т4 и 85 % Т3, при этом ТСГ более крепко связывает Т4, в то время как связь с Т3 в 4-5 раз слабее.

Роль белков, связывающих тиреоидные гормоны, в организме велика. Они связывают избыточное количество этих гормонов, ограничивая в строгих пределах фракцию свободных гормонов, и, тем самым, с одной стороны, предупреждают потерю их через выделительную систему, а с другой – регулируют скорость доставки тиреоидных гормонов на периферию, где они оказывают основное метаболическое действие.

Среди тиреоидных гормонов наибольшее биологическое значение имеют Т3 и Т4, причем, Т3 активнее Т4 в 4-5 раз. Основная роль Т4 в организме заключается в том, что он является своего рода источником или, правильнее, прогормоном Т3. В процессе монодейодирования Т4 конвертируется как в Т3, так и в обратный, реверсивный Т3, являющийся биологически неактивным гормоном [1].

Роль гормонов щитовидной железы на этапе внутриутробного развития плода

Тиреоидные гормоны являются важнейшими регуляторами формирования и созревания головного мозга плода на этапе внутриутробного развития. Никакие другие гормоны подобный эффект не дают. Только материнскими гормонами ЩЖ обеспечивается полноценная анатомо-морфологическая закладка основных компонентов центральной нервной системы в I триместре беременности (коры, подкорковых ядер, мозолистого тела, полосатого тела, субарахноидальных путей), формирование улитки слухового анализатора, глаз, лицевого скелета, легочной ткани [4].

Декомпенсированное течение заболеваний ЩЖ в I триместре беременности увеличивает риск возникновения врожденных аномалий развития, а в более поздние сроки – риск рождения ребенка с внутриутробной гипотрофией, гидроцефалией или в асфиксии. Трансплацентарный перенос тиреоблокирующих антител у женщин с хроническим аутоиммунным тиреоидитом, высокие дозы таких препаратов, как пропилтиоурацил или мерказолил могут угнетать функцию ЩЖ новорожденного, приводя к формированию у него клинической картины гипотиреоза различной степени выраженности. Наоборот, трансплацентарное влияние тиреостимулирующих антител приводит к риску развития неонатального тиреотоксикоза у детей. В некоторых случаях возможно проникновение к плоду как блокирующих, так и стимулирующих антител, что может давать полиморфную клиническую картину у новорожденного, меняющуюся с течением времени [3].

Функциональное состояние щитовидной железы во время беременности

На фоне беременности весь метаболизм в организме, в том числе, и функция ЩЖ, изменяется для обеспечения возрастающих потребностей развивающегося плода. Изменение функционирования ЩЖ происходит уже с первых недель беременности и проявляется увеличением ее размеров и продукции тиреоидных гормонов на 30-50 %. Такое состояние расценивается как физиологический гипертиреоз.

Наиболее мощным стимулятором ЩЖ в первой половине беременности является хорионический гонадотропин (ХГ), сходный по своей структуре с ТТГ за счет общей α -субъединицы и в больших количествах способный оказывать ТТГ-подобное действие. Увеличение продукции тиреоидных гормонов по механизму отрицательной обратной связи обуславливает подавление продукции ТТГ, который в норме в первой половине беременности снижен у 20 % женщин. При многоплодной беременности, когда уровень ХГ в крови повышен значительно, продукция ТТГ подавляется в 100 % случаев. Далее, по мере увеличения срока беременности, происходит снижение количества ХГ, и уровень ТТГ возвращается к нормальным значениям, в то время как уровень тиреоидных гормонов остается повышенным до конца беременности и снижается непосредственно перед родами [8].

На фоне развивающейся беременности происходит также увеличение продукции эстрогенов. Они стимулируют образование в печени ТСГ [8], уровень которого на 16-20-й неделе беременности удваивается. Это приводит к связыванию дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов [4]. Кроме того, ТСГ в повышенном количестве связывается с сиаловыми кислотами, что значительно снижает его клиренс [8]. Повышение уровня ТСГ вместе с повышением объема циркулирующей плазмы, которое происходит на протяжении всей беременности, вплоть до родов, приводит к некоторому увеличению уровня общего Т4 и снижению уровня свободного, биологически активного гормона. Снижение уровня свободного Т4,

в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией щитовидной железы. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, т.е. йода, эти изменения легко компенсируются и уровень свободного Т4 остается неизменным. При дефиците йода уровень свободного тироксина остается сниженным на 10-15 % от такового вне беременности. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного Т3 и таким образом повышается отношение Т3 / Т4 [4].

В норме у всех беременных женщин уровень общих тиреоидных гормонов (связанных + свободных) повышен главным образом за счет связанных, тогда как количество свободных фракций Т3 и Т4 в кровотоке сохраняется на нормальном уровне. Физиологический смысл этого феномена заключается, возможно, в том, что в организме беременной создается дополнительный резерв тиреоидных гормонов [8].

Еще одним фактором, усугубляющим йоддефицитное состояние во время беременности, является увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению почечного клиренса йода. Кроме того, поступающий в организм матери йод используется для синтеза тиреоидных гормонов у плода, которые ему абсолютно необходимы для адекватного формирования центральной нервной системы, скелета, а, фактически для обеспечения синтеза белка практически в любой клетке. Закладка ЩЖ у плода происходит на 4-5-й неделе внутриутробного развития, на 10-12-й неделе она приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а к 16-17-й неделе ЩЖ плода полностью дифференцирована и активно функционирует [4].

Во второй половине беременности дополнительным фактором гиперстимуляции ЩЖ является изменение метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленное формированием и функционированием плаценты. По современным представлениям через плаценту легко проникает йод, тиреотропин-релизинг-гормон, и совсем не проникает ТТГ. Плацента проницаема для ограниченного количества Т3 и Т4 [2].

Функционирование фетоплацентарного комплекса во время беременности приводит к отвлечению на себя части гормонов ЩЖ и йода. В плаценте функционируют дейодиназы – ферменты, которые превращают активные тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Наибольшей активностью обладает 5-дейодиназа 3-го типа (D3), катализирующая дейодирование Т4 матери до реверсивного Т3 (pT3), и трансформацию Т3 в дийодтирозин (Т2). Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов. Следовательно, активное дейодирование тиреоидных гормонов матери и дополнительная потеря йода служат косвенным стимулятором гормонпродуцирующей функции ЩЖ [8].

Значимость определения тиреоидных гормонов во время беременности

Тиреоидные гормоны на этапе внутриутробного развития являются важнейшими регуляторами формирования и созревания головного мозга будущего ребенка. В I триместре беременности на стадии эмбриональной жизни полноценная анатомо-морфологическая закладка ЦНС обеспечивается гормонами материнской ЩЖ, а последующее фетальное развитие ткани мозга и процессы миелинизации компонентов межнейронных связей зависят от гормональной активности ЩЖ плода. Определяющим фактором для успешного протекания обеих фаз пренатальной жизни и раннего постнатального периода является достаточное обеспечение организма матери физиологическими количествами йода [6]. По рекомендации ВОЗ, пищевая суточная потребность в йоде составляет у взрослых 150 мкг и у беременных и кормящих женщин 200 мкг [5].

Итак, ЩЖ во время беременности находится в состоянии физиологического гипертиреоза, и продукция общих тиреоидных гормонов всегда повышена. Поэтому при оценке функции ЩЖ во время беременности определение уровня общих Т3 и Т4 является неинформативным. В свою очередь, уровень свободного Т4 в I триместре беременности, как правило, находится на верхней границе нормы, и лишь у 19% женщин с подавленным ТТГ превышает верхнюю границу нормы. Уровень свободного Т3 меняется однонаправленно с уровнем свободного Т4, но повышенным оказывается реже. Физиологическое подавление уровня ТТГ в сочетании с повышением уровня свободного Т4 иногда обозначается как транзиторный гестационный гипертиреоз.

По мере увеличения срока беременности уровень свободного Т4 постепенно снижается и к концу беременности часто оказывается на нижней границе нормы. Это связано со значительным увеличением тироксинсвязывающей активности плазмы.

Для диагностики аутоиммунной патологии ЩЖ целесообразно исследовать антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), поскольку изолированное носительство антител к тиреоглобулину встречается редко и имеет меньшее диагностическое значение. Носительство АТ-ТПО – распространенный феномен, не всегда имеющий патологическое значение. У 50% женщин – носительниц АТ-ТПО, развивается послеродовой тиреоидит [8].

Влияние йоддефицитных заболеваний на течение беременности

По определению ВОЗ, йоддефицитными заболеваниями являются все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода.

Беременность является наиболее мощным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода на организм матери и плода. Все перечисленные выше механизмы стимуляции ЩЖ во время беременности носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к бе-

ременности. Снижение поступления йода во время беременности (и даже до нее) приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода. Важно отметить, что под относительной гестационной гипотироксинемией подразумевают феномен, при котором уровень свободного Т4 у беременной не достигает должного для этого физиологического состояния, но при этом сохраняется в пределах нормы для здоровых небеременных женщин. Расценить это как признаки легкой гипотироксинемии позволяют следующие факты: во-первых, именно у женщин с низким уровнем тироксина чаще рождаются дети с легкими психомоторными нарушениями; во-вторых, именно у этих женщин имеется высокий индекс осложнений беременности, характерных для гипотиреоидных больных (спонтанные аборт, преждевременные роды, перинатальная смертность, врожденные пороки развития, осложнения в родах).

Наиболее явным проявлением йодного дефицита и недостаточного поступления йода в организм является эутиреоидный диффузный (нетоксический) зоб – диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции. Для обозначения зоба, вызванного йодным дефицитом, используется также термин «эндемический зоб». Увеличение ЩЖ при йодном дефиците является компенсаторной реакцией для обеспечения синтеза достаточного количества тиреоидных гормонов в условиях недостатка йода.

Вторым наиболее частым проявлением йодного дефицита у взрослых является развитие узловатого зоба. Обычно вначале узловатый зоб не обусловлен изменением функции ЩЖ. Тем не менее, в условиях резкого увеличения поступления йода в организм (например, при приеме некоторых йодсодержащих препаратов) это может привести к развитию йод-индуцированного тиреотоксикоза. Кроме того, в условиях йодного дефицита клетки ЩЖ могут приобретать частичную или полную автономию от регулирующего влияния ТТГ, что приводит к формированию функциональной автономии в железе, а в дальнейшем – к развитию тиреотоксикоза. Как правило, автономные узлы в ЩЖ и йод-индуцированный тиреотоксикоз встречаются у людей в возрасте старше 50 лет. При крайней степени йодного дефицита может развиваться гипотиреоз, обусловленный выраженной нехваткой в организме тиреоидных гормонов.

Дефицит йода, кроме увеличения ЩЖ, приводит к ряду других патологических состояний. Спектр йоддефицитных заболеваний широк и зависит от того, в каком периоде жизни имеется воздействие недостатка йода на организм. Наличие недостатка йода в период беременности и эмбрионального развития способствует высокой частоте спонтанных абортов, особенно в I триместре, высокой перинатальной и детской смертности, врожденным порокам развития, врожденному гипотиреозу с отставанием в физическом и умственном развитии. В зрелом возрасте дефицит йода обуславливает различной степени увеличения ЩЖ,

снижение физической и умственной работоспособности, симптомы субклинического и клинического гипотиреоза, нарушение менструального цикла и репродуктивной функции (бесплодие, невынашивание беременности, преждевременные роды). Особенно опасен дефицит йода при беременности, когда недостаточное поступление его в организм еще больше усугубляется возрастающими потребностями в нем ЩЖ как матери, так и ребенка. В таких условиях высок риск выкидышей, врожденных аномалий плода, а у родившихся детей – гипотиреоза и умственной отсталости. В эмбриональном периоде развития тиреоидные гормоны обеспечивают процессы нейрогенеза, миграции нейроцитов, дифференцировку улитки, т.е. формируются слух и те церебральные структуры, которые отвечают за моторные функции человека. В регионах с выраженным дефицитом йода преобладает неврологический кретинизм, характеризующийся, помимо значительного дефекта интеллектуального развития, сенсоневральной глухотой, немотой и тяжелыми моторными нарушениями. Менее выраженный дефицит гормонов в этот период приводит к развитию более легких психомоторных нарушений, тугоухости и дизартрии (неврологический субкретинизм). Но даже легкий дефицит тиреоидных гормонов, не вызывая серьезных ментальных нарушений, все же может помешать реализации генетического уровня интеллектуальных возможностей ребенка [8].

Таким образом, определение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных с патологией ЩЖ является качественным и количественным показателем функционирования всей эндокринной системы как матери, так и плода. Своевременная диагностика и лечение тиреоидной патологии приводит к значительному снижению частоты осложнений беременности и родов, а, следовательно, к улучшению процесса вынашивания беременности и рождению физически и интеллектуально здорового ребенка.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Эндокринология: учебное пособие / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 1989. – 416 с.
2. Влияние йоддефицита на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных женщин и в плаценте / Л.А. Донченко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №2. – С. 55-57.
3. Динамическое наблюдение за детьми, родившимися у матерей с различной эндокринной патологией / В.И. Краснополянский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №1. – С. 74-80.
4. Йоддефицитные заболевания и беременность / Е.А. Бутова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №1. – С. 12-17.
5. Профилактика и лечение тиреоидной патологии во время беременности / Т.М. Варламова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – №3. – С. 57-58.
6. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы / Э.П. Касаткина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2001. – №3. – С. 10-15.
7. Сандухадзе, И.Н. Беременность и роды у женщин с гипотиреозом / И.Н. Сандухадзе // Акушерство и гинекология. – 2005. – №5. – С. 42-44.
8. Сидорова, И.С. Беременность и эндокринная патология / И.С. Сидорова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 51 с.

Поступила 10.06.08