

**Федеральное медико-биологическое агентство Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Государственный научный центр Российской Федерации –  
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»  
Медико-биологический университет  
инноваций и непрерывного образования**

**КАРИМОВА Д. Ю.,  
АЛСАБЕКОВА М. К., СИНЧИХИН С. П.**

**ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИИ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ  
БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ**

**Учебное пособие**

**Москва 2023**

**УДК 618.3:616.441**  
**ББК 54.15**  
**В586**

**Каримова Д. Ю., Алсабекова М. К., Синчихин С. П.** Влияние патологии щитовидной железы на течение беременности и родов: Учебное пособие М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2023. 36 с.

**Авторы:**

**Каримова Дания Юсуфовна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
**Алсабекова Малика Казбековна** – врач ГБУЗ МО "Можайская ЦРБ"

**Синчихин Сергей Петрович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ

**Рецензенты:**

**Халястов И. Н.** – профессор кафедры медицинской статистики и цифрового здравоохранения ГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, доктор медицинских наук

**Завьялов А. А.** – профессор МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, доктор медицинских наук

В пособии изложены особенности течения беременности и родов у женщин с болезнями щитовидной железы. Описаны механизмы возникновения осложнений у матери и плода, лечение и их предупреждение. Данное учебное пособие предназначено как для организаторов здравоохранения, так и для практикующих врачей акушер-гинекологов, ординаторов и аспирантов.

Учебное пособие утверждено и рекомендовано к изданию Учёным советом МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России от 21.04.2023 г.

С методическими рекомендациями можно ознакомиться в библиотеке МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России по адресу: г. Москва, ул. Живописная, д. 46

**ISBN 978-5-93064-244-5**

© ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
ФМБА России, 2023  
© Каримова Д.Ю., Алсабекова М.К.,  
Синчихин С.П. 2023

## Содержание

Введение .....	4
Раздел 1. Факторы, приводящие к стимуляции щитовидной железы беременной .....	5
Раздел 2. Современные представления о йододефицитных заболеваниях, их медицинские и социально-экономические последствия.....	9
Раздел 3. Эпидемиология йододефицитных состояний в россии и за рубежом .....	11
Раздел 4. Структура и патогенез, основные клинические проявления и диагностика йододефицитных заболеваний щитовидной железы.....	13
Раздел 5. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний у беременных и плода.....	20
5.1. Особенности течения тиреотоксикоза у беременных. Подбор адекватной терапии .....	22
5.2. Тиреоидный статус плода и особенности его коррекции.....	25
Раздел 6. Влияние функции щитовидной железы на фетоплацентарную систему беременных в условиях йододефицита.....	26
Вопросы для самоконтроля литература.....	28
Литература.....	30

## ВВЕДЕНИЕ

Болезни щитовидной железы (ЩЖ) среди эндокринопатий по распространенности занимают доминирующее место [4, 29]. Причем заболеваемость возрастает в различных странах мира [13, 14]. Главенствующее место среди них занимают заболевания аутоиммунного генеза [5, 22, 33], узловые формы, злокачественные опухоли [1, 6, 7, 19, 23], йоддефицитные заболевания [25, 30, 31].

Значительную роль в формировании патологии ЩЖ играет экологическое неблагополучие. Особую роль здесь сыграла крупнейшая авария на Чернобыльской АЭС, что повлекло за собой экологическую катастрофу, когда произошло рассеивание радионуклеидов на огромной территории. При авариях ядерных реакторов именно  $J = 131$  является причиной радиоактивного максимального заражения. Вследствие этого его нагрузки на ЩЖ сформировались в короткий промежуток времени (2,5-3 месяца) после аварии в результате короткого времени распада радиоактивного йода [1, 40]. Причем для радиоизотопов йода критическим органом-мишенью является ЩЖ.

Обострение инкорпорации радиоактивного йода особенно остро наблюдалось в йоддефицитных регионах. Это приводило к росту заболеваемости ЩЖ в течение 8-10 лет после аварии. Воздействие на тиреоидные клетки радиоактивного йода может наблюдаться и в более поздние сроки (до 50 лет и более), приводя к развитию новообразований ЩЖ, аутоиммунному тиреоидиту, гипотиреозу [27, 39]. Поэтому поражение ЩЖ после крупнейшей техногенной катастрофы актуально и по сей день [15, 17, 18, 20, 21].

Особое место в патогенезе зоба отводится аутоиммунным механизмам [8, 35, 36]. Зобогенным эффектом обладают вещества тиоцинаты и тиооксизолидоны, поступающие в организм с пищей из отдельных видов растений [2]. Аналогичное влияние на ЩЖ оказывают инфекционные заболевания [8]. В развитии патологии ЩЖ может оказать определенную роль воздействие медикаментозных препаратов, макро- и микроэлементов [9, 10, 12].

Имеются сведения о значении генетических факторов в формировании эндемического зоба. Так были установлены статистически значимые различия в уровне заболеваемости эндемическим зобом у лиц с разной степенью кровного родства к пробанду. Этот результат свидетельствует о значении внешних факторов, при которых реализуется наследственная предрасположенность [24].

В структуре заболеваемости ЩЖ преобладают женщины, особенно репродуктивного периода [17]. Известно, что женщины в 10-17 раз чаще, чем мужчины, страдают от тиреоидных нарушений. В последние годы распространенность заболеваний ЩЖ растет, что может крайне неблагоприятно отразиться на состоянии плода и новорожденного [17, 26, 37, 38]. Это и обусловило актуальность изучения влияния патологии щитовидной железы на течение беременности и родов.

## Раздел 1. Факторы, приводящие к стимуляции щитовидной железы беременной

Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции ЩЖ беременной [32]. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина (ХГ), эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса. Первым фактором, воздействующим преимущественно в первом триместре беременности и приводящим к транзиторной стимуляции щитовидной железы, является хорионический гонадотропин (ХГ), по структуре подобен тиреотропному гормону (ТТГ): гормоны имеют одинаковую по структуре  $\alpha$ -субъединицу и специфичные  $\beta$ -субъединицы. Повышение уровня ХГ на 10.000 МЕ/л приводит к повышению уровня свободного  $T_4$  на 0,6 ммоль/л и подавлению базального уровня ТТГ на 0,1 мЕд/л.

При нормальной беременности в первом триместре (между 8 и 14 неделями) благодаря значительному и быстрому повышению уровня ХГ происходят небольшой, но достоверный подъем уровня свободного тироксина и транзиторное подавление тиреотропной активности аденогипофиза. У 18 % беременных женщин в первом триместре уровень ТТГ может снижаться ниже пределов нормальных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции щитовидной железы. На протяжении второго и третьего триместра уровень ТТГ возвращается к нормальному.

Эстрогены, уровень которых прогрессивно увеличивается уже начиная с первого триместра беременности, стимулируют синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), и содержание последнего на 16-20-й неделе беременности удваивается. Кроме того, при беременности и приеме эстрогенов происходит увеличение фракции ТСГ, который содержит большее число остатков сиаловых кислот. Поскольку повышение содержания связанных с ТСГ сиаловых кислот подавляет обратный захват из плазмы этого белка специфическими асиалогликопротеидными рецепторами гепатоцитов, при беременности ТСГ имеет большее время полужизни в плазме. Таким образом, помимо стимулирующего эффекта эстрогенов на синтез ТСГ, важной причиной повышения уровня последнего является снижение его клиренса в связи с повышенным содержанием в ТСГ сиализированных протеинов.

Повышение уровня ТСГ вместе с повышением объема циркулирующей плазмы, которое происходит на протяжении всей беременности, приводит к некоторому увеличению уровня общего  $T_4$  и снижению уровня свободного, биологически активного гормона. Снижение уровня свободного  $T_4$ , в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией ЩЖ. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, то есть йода, эти изменения легко компенсируются и уровень свободного  $T_4$  остается неизменным. Общеизвестным является факт, что продукция  $T_4$  во время беременности возрастает при-

мерно на 30-50 %. У женщин, проживающих в йоддефицитной местности, во время беременности уровень свободного тироксина остается сниженным на 10-15 % от такового вне беременности. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного трийодтиронина ( $T_3$ ) и, таким образом, повышение соотношения  $T_3/T_4$ . Еще одним фактором, усугубляющим йоддефицитное состояние при беременности, является увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению почечного клиренса йода.

Поступающий в организм матери йод, кроме того, используется синтезом тиреоидных гормонов у плода, которые ему особенно 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.

Во второй половине беременности принципиальным дополнительным фактором гиперстимуляции ЩЖ является изменение метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленное формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса. Благодаря исследованиям последних десятилетий длительное время принятый факт о непроницаемости плаценты млекопитающих для тиреоидных гормонов признан несостоятельным. По современным представлениям плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, и тироксин определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать щитовидная железа плода. Через плаценту не проникает ТТГ, легко проникают йод, тиротропин-релизинг гормон (тиролиберин, ТРГ), тиреостатики (мерказолил, пропилтиоурацил) и антитела. Веским аргументом в пользу частичной проницаемости плаценты для тиреоидных гормонов является нередко нормальный и завершённый органогенез у плода при врожденном гипотиреозе, обусловленном дефицитом тиреоидной пероксидазы, при котором невозможен адекватный синтез тиреоидных гормонов у плода. Кроме того, тиреоидные гормоны определяются в тканях плода уже к 12-й неделе внутриутробного развития, когда фетальная щитовидная железа еще не способна в полной мере обеспечить плод тиреоидными гормонами [28]. Тем не менее напрямую через плаценту проникают лишь ограниченные количества  $T_4$  и  $T_3$ , а принципиальное значение в обмене йодтиронинов и йода между матерью и плодом имеет функционирование плацентарных дейодиназ. В организме человека функционирует как минимум три типа ферментов, которые обеспечивают дейодирование тиреоидных гормонов. Активность дейодиназы 1-го типа на протяжении беременности не изменяется. Дейодиназа 2-го типа экспрессирована в плаценте и осуществляет превращение  $T_4$  в  $T_3$ , обеспечивая локальное компенсаторное повышение уровня  $T_3$  при снижении уровня  $T_4$  в крови беременной. Кроме того, плацента содержит большие количества дейодиназы 3-го типа (5-йод-тиронин-дейодиназы внутреннего кольца 3-го типа), которая

осуществляет трансформацию  $T_4$  в реверсивный  $T_3$  ( $rT_3$ ), а также  $T_3$  в  $T_2$  (дийодтирозин), то есть превращает тиреодные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Принципиальной функцией дейодиназы 3-го типа является снижение концентрации  $T_3$  и  $T_4$  в крови у плода (уровень последнего на момент родов составляет у плода около 50 % от уровня такового у матери), а также обеспечение плода дополнительным количеством йода за счет дейодирования йодтиронинов матери. В условиях дефицита йода дейодирование тиреодных гормонов матери за счет значительного возрастания активности плацентарной дейодиназы 3-го типа может стать важным подспорьем в обеспечении йодом плода. С этой целью фетоплацентарным комплексом будут использоваться дополнительные количества тиреоидных гормонов матери, что приведет к увеличению потребности в них и к дополнительной стимуляции ЩЖ беременной. Следует отметить, что если активность плацентарной дейодиназы 2-го типа сохраняется постоянной, то активность дейодиназы 3-го типа прогрессивно увеличивается на протяжении всей беременности.

Все перечисленные механизмы носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности и при наличии адекватных количеств основного субстрата синтеза тиреоидных гормонов – йода, не будут иметь каких-либо неблагоприятных последствий. Сниженное поступление йода во время беременности (и даже непосредственно перед ней) приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода.

По данным D. Glinoer [31, 32], в регионе с умеренным дефицитом йода объем ЩЖ у женщин к концу беременности превысил таковой в начале беременности на 30 %, при этом у 20 % всех беременных объем ЩЖ составил 23-35 мл (зоб у женщины диагностируется при увеличении объема ЩЖ более 18 мл). Зоб, развившийся во время беременности, подвергается обратному развитию после родов лишь частично, а сама беременность может быть одним из факторов, действием которого объясняется большая частота распространенности заболеваний ЩЖ у женщин по сравнению с мужчинами. Так, при обследовании 100 здоровых женщин, проживающих в регионе умеренного дефицита йода, через 6 месяцев после родов у них еще сохранялось характерное для йоддефицитного состояния повышение соотношения  $T_3/T_4$ . Объем ЩЖ, который во время беременности увеличился у 54 % женщин, через 1 год после родов так и не уменьшился до того объема, который определялся до беременности. Более того, у половины женщин, у которых за время беременности развился зоб, через год после родов он не подвергся обратному развитию. При этом следует отметить, что беременность часто ведет к возникновению патологии ЩЖ, это связано с увеличением кровоснабжения ткани ЩЖ и ее гиперплазии. Активация функции ЩЖ обусловлена возрастанием степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови, повышением уровня хорионического гонадотропина в крови беременных и недостаточное снабжение ЩЖ йодом при повышенной экскреции его с мочой [2]. Основными видами нарушения функции ЩЖ при беременности являются – тиреотоксикоз и гипотиреоз [3].

Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся нарушением ее функции, часто ведут к расстройствам менструального цикла, снижению фертильности. Беременность и роды у женщин с патологией ЩЖ характеризуются высокой частотой осложнений: ранних токсикозов, гестозов, хронической внутриутробной гипоксией плода, угрозы прерывания беременности, увеличения риска преждевременных родов [13, 16]. Увеличение концентрации антител к ЩЖ зарегистрировано у женщин с привычным невынашиванием, что особенно четко прослеживается при гипотиреозе [11, 13]. При тяжелом гипотиреозе наступление беременности и рождение здорового ребенка у нелеченной больной описываются как казуистика, так как на ранних стадиях эмбриогенеза (6–8 недель) протекают под контролем материнских тиреоидных гормонов, а при их дефиците не возможны гестация и развитие эмбриона. Если гипотиреоз не грубый и к плоду поступает хотя бы  $T_3$ , то в дальнейшем ЩЖ начинает функционировать уже самостоятельно [34].

Частота тиреотоксикоза составляет 1 случай на 500-1500 беременных, в большинстве случаев он обусловлен диффузным токсическим зобом. Многоузловой токсический зоб встречается реже. Вопрос влияния диффузного и узловатого зоба на развитие беременности изучен недостаточно. Наличие у беременных тиреотоксикоза, как правило, приводит к нарушениям в течение беременности, повышает риск рождения мертвого ребенка, наступление преждевременных родов при развитии преэклампсии. Известно, что тяжесть тиреотоксикоза во время беременности может уменьшаться. Это объясняется благоприятным влиянием гестации на аутоиммунные заболевания. Однако влияние аутоиммунных заболеваний на систему плацента-плод практически не изучено.

Таким образом, при патологии ЩЖ у матери для формирования нормальной жизнедеятельности плода необходимо учитывать соотношение всех компонентов системы мать-плацента-плод. Наблюдается рост осложнений в течение беременности. Наиболее высокая частота осложнений в группе пациенток с гипотиреоидным состоянием, где отмечается самый высокий показатель угрозы прерывания беременности, ранних и поздних гестозов, хронической фетоплацентарной недостаточности.



## **Раздел 2. Современные представления о йододефицитных заболеваниях, их медицинские и социально-экономические последствия**

В обширном спектре экстрагенитальной патологии, негативно и нередко катастрофически влияющей на репродукцию и беременность, плод и роды, новорожденного и лактацию, а в итоге на здоровье матери и ребенка, ведущая роль объективно принадлежит эндокринным заболеваниям [7,12,13,41]. В их числе первое место занимают болезни щитовидной железы (ЩЖ), среди которых с многократным преобладанием демографически лидируют по распространенности и тяжести медицинских и социально-экономических последствий йододефицитные заболевания (ЙДЗ), обусловленные широкомасштабным биосферным йододефицитом в комплексе с усугубляющейся экологической ситуацией, недоеданием и/или дисбалансом в питании и другими неблагоприятными факторами [28,29,31,40,46,53,55]. Природный дефицит йода, предопределенный геохимическими особенностями, сложившимися примерно 10 тыс. лет назад в эпоху последнего оледенения, и отягощенный все нарастающей производственной деятельностью человека, является основным этиологическим фактором ЙДЗ и в первую очередь эндемического зоба, доля которого достигает 90 % в структуре всей тиреоидной патологии, наблюдающейся в йододефицитных ареалах. В условиях биосферной йодной недостаточности от легкой до тяжелой степени, по последним данным ВОЗ [10] проживает треть населения планеты (около 2 млрд. человек), здоровью которого серьезно угрожает развитие ЙДЗ [37,38]. В мировую медицинскую науку и практику понятие “йододефицитные заболевания” – Jodine Deficiency Disorders (JDD) – было введено в начале 80-х годов прошлого века основоположником концепции ЙДЗ австралийским ученым Базилом Хетцелем при поддержке ВОЗ. В дальнейшем экспертами ВОЗ, совместно со специалистами Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Международным комитетом по контролю за ЙДЗ (JCCIDD), возглавляемого Б. Хетцелем, разработаны стратегия и основы тактики национальных программ предотвращения, контроля и ликвидации ЙДЗ к 2000 г. [34,58]. Наряду с этим на протяжении последнего десятилетия почти ежегодно выходят в свет основополагающие документы ВОЗ, в которых находят отражение по существу все научно-практические проблемы, связанные с ЙДЗ. Весь спектр йододефицитной патологии, начиная с внутриутробного периода, представлен в возрастном аспекте, что, естественно, имеет непосредственное отношение к акушерско-гинекологической науке и практике и призван сыграть в этом плане определяющую, на наш взгляд, роль [26,50,32,]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2001), к патологии внутриутробного периода отнесены обусловленные йододефицитом аборт, мертворождения, врожденные аномалии, повышение перинатальной и детской смертности, неврологический (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) и мексидематозный кретинизм (умственная отсталость, низкорослость, гипотиреоз), психомоторные нарушения [8,56]. Для новорожденных характерным является неонатальный гипотиреоз; для детей и подростков – нарушения умственного и физического развития; для взрослых – зоб и его осложнения, и, наконец, для всех возрастов – зоб, гипотиреоз, нарушения когнитивной функции и повышение поглощения радиоактивного йода в условиях радиоактивного загрязнения [8,9,65,58].

При рассмотрении этого перечня йододефицитной патологии ясно, что в него наряду с явными болезнями включены состояния, нарушения и даже такие последствия, как “повышение” смертности и увеличение поглощения радиоактивного йода. В отечественных публикациях и официальных документах вместо собирательного понятия “йододефицитные заболевания” встречаются термины: “йододефицитные состояния” (ЙДС), “йододефицитные расстройства” (ЙДР), которые нам представляются менее удачными, нежели ЙДЗ. Хотя, справедливости ради, следует отметить, что все они по существу далеки и в то же время в чем-то близки к всеобъемлющему английскому термину “disorder” (беспорядок, от order-порядок) и имеют, по видимому, одинаковые права на употребление, наряду и с такими сравнительно редко употребляемыми понятиями, как йододефицитные нарушения, поражения, патологические состояния и т.п. Главное, однако, заключается в том, что, как подчеркивается в отечественных публикациях и в единичных пока монографиях, посвященных проблемам ЙДЗ [40,57,58], экспертами ВОЗ был существенно расширен спектр йододефицитной патологии, которая вышла далеко за рамки поражений сугубо ЩЖ. Вместе с этим в доступной литературе нам не встретилось указаний на то обстоятельство, что рекомендуемый ВОЗ [180] перечень ЙДЗ и их тяжелейших последствий, присущих гестационному периоду, плоду и новорожденному, кардинальным образом вторгается в прочно устоявшиеся традиционные представления, сложившиеся в акушерской науке и практике о патологии и осложнениях беременности и родов, болезнях плода и новорожденного, их исходах и т.п. Ведь до сих пор остается неизменным положение о том, что любые экстрагенитальные заболевания лишь влияют в той или иной степени на эмбриогенез и гестацию, плод и новорожденного и не могут рассматриваться в качестве ведущего патогенетического и, тем более, этиологического фактора гестационной, фетальной или неонатальной патологии [25].

В связи с этим естественно, возникает немало вопросов и проблем, сама постановка которых, на первый взгляд, может вызывать, по меньшей мере, сдержанное удивление. С другой стороны, на основании рекомендаций экспертов ВОЗ [40] и, в частности, приведенного выше перечня ЙДЗ становятся не только вероятными, но и вполне правомерными, к примеру, такие диагнозы: выкидыш (аборт) или преждевременные роды йододефицитного, или, в сомнительных ситуациях, преимущественно или предположительно, йододефицитного генеза. Тем более, что «Йододефицитными заболеваниями, по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода» [40]. Наиболее часто встречающимся заболеванием, распространенность которого приобрела по существу пандемический, а, точнее говоря, глобальный характер, является йододефицитный зоб, который по традиции продолжают называть в отечественной литературе эндемическим [1,26,40,51].

### Раздел 3. Эпидемиология йододефицитных состояний в России и за рубежом

Еще в 1960 году ВОЗ было определено, что число пораженных зобом людей в мире составляло 200 миллионов человек.

К концу прошлого столетия их количество возросло до 600-665 миллионов [3,10]. В начале 90-х годов эндемический характер распространенности зоба отмечался в 110 странах мира [168], т.е. возрос более чем в три раза. Впечатляют, следовательно, не только масштабы, но и темпы роста заболеваемости йододефицитным зобом. Таким образом, из приведенных фактов следует, что в среднем на нашей планете эндемический зоб отмечается у каждого 10 жителя земли и, значит, является самой распространенной патологией в структуре и эндокринной, и даже всей человеческой патологии [53]. Эндемический зоб в современных условиях наиболее широко распространен в странах со сравнительно низким уровнем экономического развития. Однако, даже в целом ряде государств благополучной Европы есть регионы, где йододефицитный зоб встречается чаще средней его распространенности в мире. По последним данным, частота зоба варьирует в Польше от 25,4 % до 50,9 %, в Болгарии - от 16 % до 61 %, в Хорватии – от 26 % до 32 %. Практически только Англия, Исландия, Норвегия, Швеция и Финляндия свободны от этого заболевания [5,6,29,30,45]. В Китае число пораженных йододефицитным зобом до 1978 г. достигало 304 миллиона и в результате проводимой в последующем тщательной профилактики йодной недостаточности, эта цифра снизилась до 8 миллионов, т.е. почти в 40 раз. Эндемический зоб представляет серьезную проблему для таких стран, как Индия и Непал, где в йододефицитных регионах его частота достигает 60-80 % [55]. В Индонезии зоб был обнаружен у 37,2 % населения, причем, у 9,2 % – видимый (несмотря на профилактику проводимую йодированным маслом). Подобная проблема характерна и для ряда других стран Юго-Восточной Азии (141). Дефицит йода существует также в государствах Центральной и Южной Америки, где в отдельных странах (Боливия, Гватемала, Эквадор и др.) частота зоба достигает 71-80 % [43].

Подобная ситуация характерна и для Африканского континента. Выраженные формы зоба здесь регистрируются во многих странах (Мозамбик, Сенегал, Танзания, Уганда, Эфиопия и др.) более, чем у 60 % населения [37,38]. Практически не существует проблем, обусловленных дефицитом йода лишь в США, Австралии и, как отмечалось выше, в странах Северной Европы. В Российской Федерации, благодаря развернутым с начала 90-х годов и все расширяющимся эпидемиологическим и специальным исследованиям проблем, обусловленных йодным дефицитом, результаты которых отражены во многих публикациях и, наиболее полно, в обобщающих работах ведущих ученых эндокринологического научного центра (ЭНЦ) и Сибирского отделения (СО) РАМН [22,25,26], эпидемиологическая и медико-социальная ситуация по этой проблеме «...выглядит недопустимо критической» [18]. В стране фактически не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний [19].

Согласно данным ЭНЦ РАМН, фактическое потребление йода жителем России колеблется в пределах 40-80 мкг в день, что в 2-3 раза меньше рекомендуемой ВОЗ [179,180] – 150 мкг. При медиане концентрации йода в моче у населения, превышающей 100 мкг/л, регионы его проживания считаются свободными от йодного дефицита. В России по оценкам ЭНЦ таких областей практически нет, за исключением некоторых районов, наделенных природными источниками йода или тех, где проводится достаточно эффективная профилактика йодной недостаточности. В целом, ЙДЗ серьезно угрожают здоровью 100 млн. россиян [18], т.е. около 70 % жителей страны, что в два раза превышает, отмеченный выше соответствующий средний показатель – (около 33 %) для всего населения нашей планеты.

В г. Москве по результатам исследований, проведенных в 2005-2019 г.г. [36,40], частота зоба у школьников находилась в пределах от 7,3 % до 20 %. Медиана концентрации йода в моче по данным 2007–2019 г.г. составила 72 мкг/л, а частота зоба составила 15,5 %. Эти показатели соответствовали легкой степени йодной недостаточности. Несмотря на высокий уровень техногенного загрязнения окружающей среды, распространенность зоба у школьников г. Москвы оказалась ниже, чем в сельских местностях области (12,2-29 %). В центральной части России частота эндемического зоба у детей и подростков колеблется от 15 % до 25 %, а по отдельным регионам до 40 % [36,40,51]. В сельских районах распространенность зоба достигала 30 %, в то время, как в городах она не превышает 22 %. Йодная недостаточность выявлена даже в Черноземной зоне, ранее не относившейся к йододефицитным регионам (Белгородская, Воронежская, Курская и Тамбовская области). В Тамбовской и Воронежской областях частота зоба у школьников колебалась от 15 % до 40 % [66]. В Архангельской области наибольшая распространенность зоба отмечена в южных районах (80-90 %), что указывает на тяжелую йодную недостаточность. На севере области частота зоба составляла 10–12 %. Выраженный дефицит йода и высокая частота зоба выявлены во многих регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока. Распространение зоба в Республиках Тува и Бурятия достигает 62-92 %. Тяжелая степень зобной эндемии отмечена также в ряде районов средней полосы и юга Сибири (40-88 %) [50]. Районы Поволжья и Северного Кавказа всегда относились к эндемичным. В этих регионах отмечалась легкая и средняя степень йодного дефицита. Вместе с тем, состояние йодного дефицита во многих регионах РФ остается неизученным, так как исследования носили преимущественно выборочный характер. Подытоживая литературные данные, относящиеся к распространенности йодного дефицита в мире, включая Россию, следует отметить следующие обстоятельства. Биосферный дефицит йода охватывает обширные территории 110 стран на всех континентах, занимая большую часть земной суши, и серьезно угрожает здоровью примерно третьей части населения планеты. К началу XXI века йододефицитный эндемический зоб зарегистрирован у 665 миллионов человек, что составляет 11 % всей земной популяции [37,41].

Среди людей, населяющих йододефицитные территории, эндемический зоб развивается в среднем у каждого третьего жителя. Частота зоба определяется в основном степенью тяжести йодного дефицита. Она зависит также

от суточного потребления йода человеком, экологической обстановки и ряда других факторов. Наряду с развитием зоба выраженная йодная недостаточность может быть этиопатогенетическим фактором прерывания беременности, врожденных аномалий, повышения перинатальной и детской смертности, неонатального гипотиреоза, психомоторных расстройств, нарушений физического и умственного развития вплоть до полного кретинизма [26,37].

#### **Раздел 4. Структура и патогенез, основные клинические проявления и диагностика йододефицитных заболеваний щитовидной железы.**

Самым распространенным проявлением и одновременно достаточно надежным маркером йодной недостаточности, как отмечалось выше, является йоддефицитный зоб – увеличение ЩЖ, вследствие гиперплазии и гипертрофии ее клеток. На начальном, довольно длительном, периоде развития йоддефицитного зоба, называемого эндемическим, увеличение ЩЖ носит диффузный характер и функция органа существенно не нарушается. Такое увеличение органа называют диффузным йоддефицитным (эндемическим) зобом [1,26,27].

Диффузный зоб может развиваться и по причинам, не связанным с йодной недостаточностью. Однако до 95 % случаев приходится на диффузный зоб йододефицитного генеза [1]. В литературе встречаются и другие названия этой формы зоба: диффузный нетоксический зоб или простой нетоксический зоб. Такие названия, на наш взгляд, правильны лишь для тех редких случаях (5-10 %), когда причиной диффузного зоба является не йодная недостаточность, а другие факторы, или когда заранее оговаривается, что речь идет о зобе йододефицитного происхождения. Несмотря на относительно простую основную причину эндемического зоба – биосферный дефицит йода – патогенез увеличения ЩЖ, обусловленного йодной недостаточностью, довольно сложен. В сущности, развитие зоба представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на поддержание достаточной концентрации тиреоидных гормонов в организме в условиях йодного дефицита [2,40].

Наиболее популярной длительное время была теория, объединяющая формирование зоба только стимуляцией активности и развития гиперплазии и гипертрофии ЩЖ.

Согласно современным представлениям, ТТГ является не единственным стимулятором пролиферации тиреоцитов. В последние 10-15 лет большое значение придается местным тканевым ростовым факторам, продукция которых усиливается при сниженной концентрации йода в ткани ЩЖ. Таковыми являются: инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа (ИРФ-1), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ), фактор роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (ТРФ- $\beta$ ). Было показано, что рост изолированных фолликулов ЩЖ, содержащих достаточное количество йода, не удается стимулировать введением ТТГ. К тому же оказалось, что блокада рецепторов ИРФ-1 специфическими антителами ТТГ не оказывает трофического влияния на тиреоциты [40].

В то же время выяснилось, что образующиеся в тиреоцитах йодированные липиды (йодлактогены) являются мощными ингибиторами продукции ИРФ-1 и других местных ростовых факторов. В отсутствие же такой блокады тканевые факторы роста запускают пролиферативные процессы, в результате которых развивается

гиперплазия тиреоцитов. Кроме того, йодированные липиды, подавляя ЦАМФ-зависимые процессы в тиреоцитах, предотвращают стимулирующий эффект ТТГ при достаточном содержании интратиреоидного йода [40].

Картина клинических проявлений диффузного эндемического зоба зависит в основном от степени увеличения ЩЖ, поскольку нарушения ее функции длительное время не выявляются [30,42,53]. Сам по себе факт небольшого увеличения ЩЖ при ее неизменной функции практически не отражается на самочувствии пациента и деятельности других органов и систем. В большинстве случаев при низкой и умеренной степени йододефицита ЩЖ увеличивается незначительно, и зоб обнаруживается лишь при целенаправленном обследовании. Диффузный йододефицитный зоб более, чем в 50 % случаев развивается до 20 лет и примерно в 20 % – до 30 лет. У женщин зоб отмечается значительно чаще (в 2-3 раза и более), чем у мужчин [2,40]. Таким образом, диффузный зоб является патологией преимущественно молодых женщин. Другой формой эндемического зоба является узловой (а чаще многоузловой) йододефицитный зоб [36,55]. В соответствии с большинством рекомендаций клиническое значение приобретают лишь узловые образования, которые доступны пальпации и имеют по данным УЗИ размеры, превышающие 1 см в диаметре. Узлы в ЩЖ образуются на фоне длительной (в течение многих лет) гиперстимуляции, вследствие микрогетерогенности тироцитов, которые неодинаковы по своей функциональной и пролиферативной активности. Одни из них более активно захватывают йод, другие больше продуцируют гормоны, третьи – могут активнее делиться. Четвертые – обладают сравнительно низкой функционально-пролиферативной активностью. Хроническая гиперстимуляция ЩЖ, характерная для условий йодного дефицита, вначале приводит, как отмечалось выше, к относительно равномерной пролиферации тироцитов, их гипертрофии и гиперплазии, результатом чего является формирование диффузного зоба [23].

Со временем микрогетерогенность тироцитов начинает проявляться в том, что клетки, обладающие наивысшей потенциальной, пролиферативной активностью, начинают в большей степени пролиферировать, гипертрофировать, образуя пулы дочерных клеток с аналогичными свойствами. Через определенное время пул активно пролиферирующих тироцитов может трансформироваться в узел. Патогенез йододефицитного узлового зоба, таким образом, растягивается, как правило, на многие годы, и поэтому узлы обнаруживаются главным образом в более старших возрастных группах. Так как при йодной недостаточности усиленной стимуляции подвергается вся ЩЖ, процесс узлообразования чаще всего не ограничивается одним участком и в итоге может сформироваться многоузловой зоб [44,55]. Наряду с диффузным и узловым эндемическим зобом в условиях хронического дефицита йода формируются еще две формы ЙДЗ ЩЖ – функциональная автономия ЩЖ и многоузловой токсический зоб с проявлениями йодиндуцированного тиреотоксикоза [3,40,53].

Однако эти формы йодобусловленной патологии ЩЖ развиваются как правило, у лиц старше 50 лет, и для акушерской практики существенного значения не имеют [1,9,22]. Узловые формы йододефицитного зоба, как и диффузный зоб, определенное время также могут не проявляться явным снижением функции ЩЖ, и поэтому характеризуются преимущественно эутиреоидным состоянием. И все же при уз-

ловом эндемическом зобе субклинический гипотиреоз можно выявить чаще. При диффузном зобе активное участие ЩЖ и ее гормонов в реализации репродукции постулируется во многих работах. Подтверждением тесной взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной функции является активация ЩЖ у девочек в период полового созревания, у женщин во время беременности и в климактерическом периоде [9,17,22, 24]. Становление и нормальное функционирование репродуктивной системы возможно только при нормальной функции ЩЖ [2,8,9,20,24].

Основным уровнем реализации взаимосвязи между ЩЖ и яичниками большинством исследователей считается передняя доля гипофиза, продуцирующая тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин [40,41]. ЩЖ рассматривается как модулятор развития и решающее звено в гистофизиологии яичников [21]. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на стероидогенез в яичниках и на активацию рецепторов к эстрогенам в клетках-мишенях эндометрия [136], а также способствуют дифференциации гранулезных клеток и повышению чувствительности их рецепторов к гонадотропинам [24,29,40]. Тироксин снижает секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и повышает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), способствуя созреванию фолликулов в яичниках, облегчая стимулирующий эффект эстрадиола на секрецию ЛГ и обеспечивая оптимальное соотношение гонадотропных гормонов [26,41].

В период полового созревания повышается потребность в тиреоидных гормонах, что ведет к активации тиреотропно-тиреоидной системы и, как следствие, к увеличению ЩЖ [2,20,100]. Ювениальное увеличение ЩЖ, будучи давно и достаточно широко известным, до недавнего времени рассматривалось в качестве физиологического явления. Лишь в последние годы выяснена гетерогенность этого состояния, его патологический характер и то, что оно сопровождается явлениями субклинического гипотиреоза. Отмечено наличие взаимосвязи патологии ЩЖ с нарушениями полового развития у девушек-подростков [20]. Частота этих нарушений зависит в основном от степени увеличения ЩЖ и не отмечается четкой связи с формой патологии [49]. Гипоменструальный синдром выявляется у 60 % больных с гипофункцией ЩЖ. У девушек с диффузным увеличением ЩЖ 1-II степени нарушение менструальной функции выявляется до 80 % случаев [58].

Степень тяжести патологии ЩЖ, обусловленной йододефицитом, у девочек-подростков усугубляется при их проживании в экологически неблагоприятных регионах [6,10,16,17,24,26,27]. В репродуктивном возрасте даже скрыто протекающий субклинический гипотиреоз при диффузном зобе является частой причиной расстройств менструального цикла, вплоть до аменореи и развития бесплодия у женщин [2,10,17, 21]. Анализируя отягощенный, в условиях умеренного йододефицита, акушерско-гинекологический анамнез у беременных с зобом, М.Е. Зельцер и Р.Б. Базарбекова (1999) отмечают, что у них по сравнению с женщинами без зоба в 4 раза чаще встречались поздние менархе, более, чем в 3 раза – нарушения овариально-менструального цикла. При этом в 4 раза чаще, чем в контрольной группе у беременных с начальными формами зоба наступлению данной беременности предшествовало бесплодие [56].

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно сведений о пагубном влиянии даже легкой и умеренной йодной недостаточности и обусловленных

ею начальных форм зоба на репродуктивную функцию женщины, начиная с ее становления и вплоть до развития бесплодия.

Как и в период полового созревания, при физиологической беременности в организме женщины в связи с кардинальной перестройкой эндокринной системы в целом и ее тиреотропно-тиреоидной оси, в частности, объективно возникает потребность в значительной активизации функции ЩЖ. Ведь тиреоидные гормоны обеспечивают осуществление всех видов обмена веществ в организме, причем в процессе гестации у женщин и у плода особенно высока потребность в тиреоидных гормонах в 1 триместре, по меньшей мере, до начала функционирования фетальной ЩЖ, т. е. примерно до 12 недель [22]. Повышенная потребность при беременности в тиреоидных гормонах и йоде, как их неотъемлемом структурно-химическом компоненте, отмечается многими исследователями [15,22,38]. Кинетика йода в период гестации существенно изменяется, и по мнению ряда авторов [2,5,13,14], соответствует таковой при хронической йодной недостаточности. Одним из важных факторов при этом по данным G. Hennemann, E. Krening (1994), является увеличение экскреции йода с мочой в 2,5 раза [35]. Определенное значение в уменьшении содержания в крови беременной женщины йода придается его потреблению плодом, которое значительно увеличивается с началом синтеза в конце 1 триместра, йодтиронинов фетальной ЩЖ [2,4,5,6,25,26, 27].

На сегодняшний день спорным остается вопрос: может ли йод быть триггером аутоиммунных заболеваний щитовидной железы? Полагают, что разногласия могут быть обусловлены различиями в потреблении йода, наличием или отсутствием эндемического зоба и/или субклинических форм аутоиммунизации щитовидной железы у обследованных пациентов, а главное, необходимо учитывать различия в географических зонах и в генетике обследованных популяций, что во взаимосвязи с йодной профилактикой может давать определенные изменения [35,41]. Вопрос о том, может ли йод в физиологических количествах, назначаемый для коррекции йодной недостаточности, вызывать обострение аутоиммунных процессов и нарушение функции щитовидной железы, остается открытым. Знание патогенеза АТ очень актуально для изучения его влияния на течение беременности. Аутоиммунная природа тиреоидита Хашимото была установлена Roitt еще в 1956 году. Именно тогда в крови больных аутоиммунным тиреоидитом впервые были обнаружены антитела к тиреоглобулину (ТgAb). Спустя полвека аутоиммунный патогенез тиреоидита Хашимото сомнений не вызывает [3]. Однако, манифестация аутоиммунизации щитовидной железы так до конца и не изучена. Сопоставив данные разных исследователей по изучению патогенеза АТ, можно сказать, что тиреоидит Хашимото представляет собой классический вариант полигенного синдрома с наследственным предрасположением, при котором аутоиммунная атака фолликулярных структур щитовидной железы детерминируется взаимодействием наследственно генетического субстрата и эндогенно-средовых провоцирующих факторов. В соответствии с гипотезой, основным фактором, необходимым для возникновения АТ, следует считать генетически обусловленное, связанное с системой HLA, органоспецифическое нарушение функции Т-лимфоцитов-супрессоров (TS0) [11]. Разрешающими факторами являются условия внешней среды, которые ведут к дальнейшему ухудшению и без того нарушенной функции TS, происходит срыв естественной толерантности и инфильтрации щитовидной желе-



зы макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. При аутоиммунном тиреоидите чаще имеет место увеличение количества сывороточных IgG и IgM. Принципиально важными антитиреоидными антителами при болезни Хашимото считаются антитела к тиреоглобулину (TgAb) и антитела к тиреоидной пероксидазе (TPOAb). В последнее время огромное значение уделяется антителам к рецептору ТТГ (TRAK), которые подразделяются на антитела блокирующего (TSBAb) и стимулирующего (TSAб) типов. В результате их взаимодействия с рецепторами ТТГ возможно развитие гипо или гипертиреоза [53]. Механизмы, приводящие к принципиально разным эффектам TRAK, до конца не изучены, однако их определение имеет существенное значение в распознавании гипотиреоза, особенно у новорожденных от матерей с АТ [83]. Беременность оказывает на иммунную систему эффект, направленный на обеспечение плодово-материнской резистентности [39]. Этот эффект частично обусловлен плацентой, поскольку трофобласт не экспрессирует классических антигенов МНС классов I и II. Отмечено, что изменения, возникающие в иммунной системе женщины во время беременности, не только оказывают непосредственное влияние на течение болезни Хашимото, но и на развитие послеродового тиреоидита. Деструктивные изменения в тиреоцитах, которые происходят при АТ, ведут к снижению функции щитовидной железы. Снижение в крови концентрации тиреоидных гормонов способствует увеличению выброса гипофизом ТТГ, провоцирующего рост сохранившегося тиреотропного эпителия. Таким образом, постепенное нарастание симптомов гипотиреоза сопровождается увеличением размеров железы и в конечном итоге образованием зоба (гипертрофическая форма).

Однако, патоморфологические изменения могут быть и противоположными – атрофическими. Атрофическая форма АТ встречается реже и характеризуется клиникой гипотиреоза без увеличения железы, даже при высоком уровне ТТГ в крови. Показано, что у больных с атрофией щитовидной железы имеются IgG, способные блокировать ТТГ – индуцированный рост тиреоидной ткани (TSBAb). Развитие тиреоидита Хашимото происходит постепенно: вначале без признаков нарушения функции, так как деструктивные изменения, о которых говорилось выше, компенсируются работой неповрежденных участков железы. По мере прогрессирования процесса деструктивные изменения начинают отражаться на функциональном состоянии железы: провоцируют развитие первой фазы заболевания – гипертиреоза вследствие поступления в кровь большого количества ранее синтезированного гормона [18]. Продолжительность гипертиреоидной фазы обычно не превышает нескольких месяцев, что может служить одним из дифференциально-диагностических признаков: длительно существующий тиреотоксикоз наблюдается при диффузном или смешанном токсическом зобе [12]. В дальнейшем возможно длительное эутиреоидное состояние. Исходом АТ является развитие гипотиреоза со всеми характерными клиническими симптомами [33].

Классические антитиреоидные антитела при АТ определяются в 80-90 % случаев и, как правило, в высоких титрах. Однако, провести корреляцию между титром антитиреоидных антител и выраженностью клинических симптомов не удается. Итак, беременность оказывает непосредственное влияние на развитие и течение АТ, в то время как сам тиреоидит Хашимото влияет на течение и исход беременности. Проблемам влияния АТ на репродуктивную и фетоплацен-

тарную системы женщины посвящено большое количество работ в доступной литературе последних лет. Сообщается о высокой частоте выявления антитиреоидных антител у бесплодных пациенток (группу обследования составили 487 бесплодных женщин) [56]. Сниженная фертильность у гипотиреоидных женщин на фоне АТ давно не вызывает сомнений. Однако выявлено, что частота выявления антитиреоидных антител у эутиреоидных женщин с необъяснимым и трубным бесплодием во много раз выше, чем в контроле [34]. Механизмы выявления АТ на фертильность женщин до конца не изучены. Установлено, что присутствие антитиреоидных антител связано со спонтанными выкидышами и привычным невынашиванием. Кроме того, развитие гипотиреоза во время беременности у женщин с АТ может усугубляться недостатком йода в биосфере в связи с дополнительной избыточной стимуляцией ЩЖ [35,36,41]. Биохимически это определяется по повышению соотношения Тр/Тч, повышению сывороточного ТГ и незначительному повышению ТТГ [34]. В литературе имеется достаточно много сообщений о влиянии АТА на развитие неонатального гипотиреоза, однако и они требуют подтверждения.

На Международном симпозиуме в Италии в 1998 г. было сделано два важных заключения [27]: 1. Сами ТgAb и ТРОAb не оказывают отрицательное влияние на щитовидную железу плода. 2. Нет взаимосвязи между присутствием этих антител в материнской или фетальной плазме и перманентным неонатальным гипотиреозом. Однако дальнейшие исследования показали, что ТРОAb не влияют на раннее развитие ЩЖ плода, и участие их в патогенезе агенезии и эктопии железы не доказаны [27,28]. Однако показано, что ТSBAb могут быть причиной транзиторного гипотиреоза детей, рожденных от матерей с аутоиммунным гипотиреозом, особенно его атрофической формой.

Авторы считают, что все женщины, получавшие лечение при атрофической форме АТ, должны в скрининговом порядке проходить обследование на наличие ТSBAb. Отмечено, что наличие высоких титров антитиреоидных антител у женщин с АТ, даже при отсутствии нарушений тиреоидной функции, негативно влияет на течение беременности и плод. Развитие гипотиреоза у таких пациенток усугубляет это негативное влияние. Тиреоидные гормоны матери влияют на развитие нервной системы плода. Гипофункция ЩЖ матери ведет к нарушению неврологического и психомоторного развития ребенка.

Известно, что неадекватное лечение гипотиреоза у матери вызывает снижение интеллекта ребенка [39], а также приводит к различным осложнениям беременности: анемии, гестозу, преждевременной отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушению функции сердечно-сосудистой системы у беременных [19,41]. Известно, что исходом АТ практически всегда является первичный гипотиреоз, а беременность, являясь зобогенным фактором, усугубляет этот исход. Антител-положительные эутиреоидные женщины являются группой риска по развитию гипотиреоза в течение гестации [35,58].

Доказано, что во время беременности у женщин с АТ и эутиреоидной функцией в 1 триместре, несмотря на падение уровня антител (на 60 % к моменту родов), приблизительно у половины развивается субклинический, а у 30 % клинический гипотиреоз. Также достаточно высокой является частота осложнений, связанных с беременностью, у данной группы женщин: выкидыши ранних

сроков, преждевременные роды и т.д. Гипотиреоз – это состояние, обусловленное неадекватным снижением концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке. У больных с умеренным или тяжелым гипотиреозом концентрация свободного Т<sub>4</sub> в сыворотке снижена, но при легкой форме гипотиреоза она может оставаться близкой к нижней границе нормы [40]. Поскольку секреция ТТГ определяется уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке, именно концентрация ТТГ является наиболее чувствительным показателем гипотиреоза (если, конечно, отсутствуют заболевания самого гипофиза). Рекомендуют повторять определение ТТГ примерно каждые две недели у беременных. В большинстве случаев будут найдены повышения его уровня, свидетельствующие о первичном гипотиреозе. Как известно, вне беременности специфическими тестами, позволяющими верифицировать АТ, являются обнаружение диагностически значимых титров АТА (ТgAb и ТРОAb) в крови больных, тонкоигольная пункционная биопсия и исследование функции ЩЖ с радиоактивным йодом [43,53].

Основным диагностическим критерием АТ во время беременности является обнаружение высоких титров ТgAb и ТРОAb в крови. Кроме того, УЗ-диагностика ЩЖ позволяет выявить увеличение ее объема и диффузные изменения паренхимы. Исследование функции ЩЖ с радиоактивным йодом во время беременности не проводится, не всегда проводится и тонкоигольная пункционная биопсия (при обнаружении узлов в ЩЖ). Определение тиреоидных и тиреотропных гормонов помогают выявить функциональные нарушения ЩЖ. По данным некоторых авторов, на индивидуальном уровне прогрессия субклинического гипотиреоза во время беременности предсказывается на основании показателей сывороточного ТТГ и титра ТРОAb в 1 семестре.

На практике известно, что ТРОAb  $\geq 2000$  u/ml; ТТГ  $\geq 2$  mU/L являются показателями высокого риска развития субклинического гипотиреоза во время беременности [35,40]. Поскольку рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют практически во всех тканях, признаки и симптомы гипотиреоза многочисленны и разнообразны. Их тяжесть зависит от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов. При недавно развившемся гипотиреозе даже у больных с выраженными биохимическими сдвигами тяжесть симптомов сильно варьирует. Например, на протяжении 2-4 недель одни больные в отсутствие заместительной терапии тиреоидными гормонами испытывают тяжелейшее недомогание, тогда как другие с тем же самым уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке чувствуют себя нормально. Это справедливо и для беременных, и для недавно родивших женщин с непродолжительным гипотиреозом. Классические проявления микседемы в таких случаях наблюдаются крайне редко, поскольку они характерны лишь для очень тяжелой и длительной недостаточности тиреоидных гормонов. На фоне такого гипотиреоза женщина вряд ли забеременеет или, если это все же произойдет, беременность у нее вряд ли сохранится [51].

## Раздел 5. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний у беременных и плода

Лечение гипотиреоза, как правило, проводится в течение всей жизни (за исключением транзиторного гипотиреоза, связанного с передозировкой тиреостатиков, или в раннем послеоперационном периоде тиреоидэктомии) с помощью заместительной терапии Т<sub>4</sub>- монопрепаратом или комбинированным препаратом Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. Основным принципом лечения гипотиреоза базируется на осторожном и постепенном, особенно в начале лечения, подборе дозы. Первичная доза должна быть минимальной и медленно повышаться. Начинают обычно Т<sub>4</sub>-моно-терапию 25 мкг в сутки и повышают каждые 2 недели на 25 мкг. Поддерживающая доза составляет 150-200 мкг в день. Считается, что комбинированные препараты эффективнее подавляют секрецию ТТГ. К сожалению, до сих пор нет четко установленных правил по лечению АТ у беременных женщин.

Безусловно, возникновение гипотиреоза у этих пациенток требует немедленного назначения заместительной гормонотерапии L-тироксином. ЗГТ у беременных и небеременных женщин качественно одинакова [34,36]. Также считается оправданным назначение L-тироксина женщинам с избыточной стимуляцией щитовидной железы во время беременности. Повышение концентрации тироксина в крови тормозит синтез и выброс ТТГ, тем самым препятствуя образованию зоба у женщин с АТ [40].

Доказано, что этот препарат также уменьшает тиреоидный объем. Дополнительное назначение КJ женщинам с тиреоидитом Хашимото в йодэндемичных регионах считается опасным [35,36]. Трийодтиронин обладает в 5-10 раз большей биологической активностью, чем тироксин. Первые признаки его действия проявляются через 4-8 ч, максимум на 2-3-й день, полное выведение через 10 дней. При пероральном применении всасывается 80-100 % принятой дозы. Быстрота эффекта позволяет использовать препарат в критических состояниях. Однако трийодтиронин не подходит для монотерапии. При этом возрастает опасность отрицательного кардиотропного влияния. Целесообразнее использовать тироксин или комбинированные препараты. Поскольку 80 % циркулирующего Т<sub>3</sub> образуется в результате периферического метаболизма тироксина и только 20 % имеет тиреоидное происхождение, лечение левотироксином дает большую вероятность приближения к истинно физиологическим соотношениям. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но, действуя медленнее (период полувыведения 6-7 дней), лишен многих отрицательных свойств Т<sub>3</sub> и при пероральном, и при внутривенном введении [14,27].

Недостатками лечения левотироксином являются: снижение интратиреоидного содержания йода на фоне терапии; как возможное следствие этого, склонность щитовидной железы к повторному увеличению размеров после отмены лечения; возможность возникновения «медикаментозного» гипертиреоза; необходимость выполнения лабораторного контроля во время лечения. С другой стороны, левотироксин является совершенно безопасным при манифестном или формирующемся аутоиммунном тиреоидите [35]. Комбинация йода с левотироксином способна в еще большей степени уменьшить тиреоидный объем, а также позволяет избежать негативных последствий кратковременного пере-

рыва в лечении. Этот вид терапии позволяет добиться скорейшего и наиболее полного восстановления нормальной тиреоидной функции и является самым эффективным в предупреждении роста зоба у беременных [35].

Подключение йода обосновывается необходимостью возмещения потери интратиреоидного йода, которая развивается на фоне монотерапии левотироксином. Недостатки комбинированной терапии: у некоторых пациентов прием стандартной дозы левотироксина может приводить к подавлению уровня ТТГ в большей степени. В этих случаях следует индивидуально подбирать дозу комбинации левотироксина и йодида. Небольшое количество йода 100 мкг\сут, даже при наличии автономии щитовидной железы, скорее всего, является безопасным [18, 25,29]. Индивидуализированный подбор дозы в комбинации левотироксина и йодида является наиболее интересным.

Однако это экономически дорогой способ лечения. Он должен применяться при трудностях в терапии стандартной комбинацией этих препаратов. Лечение аутоиммунного тиреоидита следует также начинать с тиреоидных гормонов. Повышение концентрации  $T_4$  и  $T_3$  в крови тормозит синтез и выброс ТТГ, тем самым прекращая дальнейший рост зоба. Так как в патогенезе аутоиммунного тиреоидита йод может играть провоцирующую роль, следует предпочитать лекарственные формы с минимальным содержанием йода [18,22,42].

Основным принципом лечения беременных, страдающих гипотиреозом, является полное замещение недостаточной функции щитовидной железы. Независимо от степени гиподисфункции щитовидной железы, следует вводить полную заместительную дозу тиреоидных гормонов, причем лечение нужно начинать сразу же после установления диагноза [12,15]. Увеличение потребности в тиреоидных гормонах наблюдается уже в 1 триместре беременности. Поэтому у женщин с выявленным и компенсированным гипотиреозом для поддержания нормальной тиреоидной функции необходимо быстрое повышение ежедневной дозы левотироксина с ранних сроков гестации.

По данным литературы, в этом нуждается по крайней мере 80 % таких пациенток. В действительности эта цифра близка к 100 %. Тех женщин, которым не потребовалось увеличение дозы этого препарата, можно считать фактически излеченными до беременности. Для поддержания эутиреоидного состояния потребуются увеличение суточной дозы  $T_4$  в среднем на 40-50 % с широкими индивидуальными колебаниями [40].

При кормлении грудью количество препарата также следует рассчитывать в соответствии с повышенной потребностью в гормонах [35]. Однако единого мнения о дозе тиреоидных гормонов в этот период не выработано. Предполагают, что она должна быть на 25-30 % выше, чем до беременности. Необходим тщательный контроль за проводимым лечением с целью своевременной и адекватной коррекции тиреоидного гормонального статуса на протяжении всей беременности. Дозу препаратов подбирают с учетом содержания гормонов в сыворотке и общего состояния. Уровень ТТГ должен быть нормальным, а уровень свободного  $T_4$  – на верхней границе нормы [41]. Оценку тиреоидного статуса рекомендуется проводить каждые 3 месяца, а при необходимости и чаще. Плановое кесарево сечение рекомендуется проводить при достижении полной компенсации гипотиреоза [33,39].

## 5.1. Особенности течения тиреотоксикоза у беременных. Подбор адекватной терапии

Проблема гипотиреоза при беременности имеет много аспектов и играет большую роль как для матери, так и для плода. Координация работы акушеров-гинекологов, эндокринологов и педиатров необходима для более полного и успешного решения вопросов, связанных со своевременной диагностикой, профилактикой, лечением тиреоидных расстройств. Женщины страдающие тиреоидитом Хашимото, во время беременности имеют потенциальный риск развития ПТ.

Таким образом, женщины с верифицированным диагнозом АТ не только относятся к группе риска невынашивания беременности, но и являются потенциально опасными пациентами по развитию гипотиреоза во время беременности и относятся к группе риска по возникновению послеродового тиреоидита и долгосрочного гипотиреоза в течение жизни.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – болезнь Базедова – Грейвса – аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой под влиянием специфических антител с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем. ДТЗ является главной причиной тиреотоксикоза как у беременных женщин, так и у небеременных [41]. Но беременность влияет на частоту этого заболевания. В первом триместре она возрастает [26], а в третьем снижается [31]. После родов частота болезни Грейвса вновь резко увеличивается [26]. Так, при анализе тиреоидного статуса у шведских женщин детородного возраста оказалось, что в половине случаев болезнь Грейвса возникала в первый год после последней беременности [36]. При скрытом, или безболезненном, тиреоидите имеет место острое воспаление ЩЖ. Характерной чертой этих состояний является чрезмерный и нерегулируемый выброс тиреоидных гормонов и тиреоглобулина в кровь, что может сопровождаться тиреотоксикозом, который иногда называют деструктивным или тиреолитическим. Полагают, что скрытый тиреоидит обусловлен аутоиммунным заболеванием.

Частота скрытого тиреоидита, как это характерно и для других аутоиммунных заболеваний ЩЖ, увеличивается в первом триместре беременности, а в дальнейшем снижается. Однако это трудно доказать, поскольку основной диагностический прием – определение поглощения радиоактивного йода (ПРЙ), которое при тиреоидите резко снижается, при беременности использовать нельзя. Как и другие исследования, требующие введения радиоактивных веществ, определение ПРЙ во время беременности противопоказано.

В послеродовом периоде наблюдается столь резкое возрастание частоты открытого тиреоидита, что для него предложен специальный термин “послеродовой тиреоидит (ПРТ)”, в ряде работ этот термин используется как синоним скрытого тиреоидита. Частота послеродового тиреоидита колеблется от 2 до 17 % [48]. Тиреотоксикоз развивается не у всех больных с послеродовым тиреоидитом; примерно у 1/3 больных тиреотоксическая фаза или совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить [31,48]. Клинические

проявления легкого тиреотоксикоза во многих отношениях напоминают проявления самой беременности. У беременных женщин часто наблюдается одышка, связанная с легким компенсированным алкалозом [34,36]. Объем циркулирующей крови, ударный объем и частота сердечных сокращений у них возрастают, и нередко развиваются тахикардия и сердцебиения [35]. Аппетит повышается, и чаще, чем у небеременных, имеют место жалобы на утомляемость, нарушения сна и эмоциональную лабильность.

При тиреотоксикозе на фоне беременности все эти симптомы приобретают большую тяжесть и, кроме того, появляются некоторые более специфические признаки, к которым относится зоб, несмыкание век и пристальность взгляда, а также офтальмопатия (Грейвса). Несмотря на повышение аппетита, беременные больные часто недостаточно прибавляют массу тела, что в свою очередь указывает на возможное наличие тиреотоксикоза. Отмечаются жалобы на сухость кожи [36]. Признаки и симптомы послеродового тиреотоксикоза отличаются от любого другого тиреотоксикоза только сроком своего появления, поэтому реже наблюдаются клинические проявления. Если не считать редких случаев тиреотоксикоза, индуцированного ТТГ, диагноз этого заболевания у беременных женщин и в послеродовом периоде устанавливается на основании значительного снижения уровня ТТГ и повышения концентрации свободного тироксина (Т<sub>4</sub>) и/или свободного трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) в сыворотке. Поскольку содержание тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в сыворотке в первом триместре увеличивается и остается высоким до родов, уровни общих Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в сыворотке при беременности, как правило, повышены [32].

Максимальные концентрации Т<sub>4</sub> в сыворотке отмечаются примерно на 16-й неделе после зачатия [7,15]. У большинства беременных женщин содержание Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub> в сыворотке превышают верхнюю границу нормы [35]. В отличие от этого концентрации свободного Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>, а также индекс свободного тироксина (ИСТ) изменяются мало. У некоторых женщин обычно к концу первого триместра беременности несколько возрастает содержание и свободных тиреоидных гормонов. Беременность практически не влияет на уровень ТТГ в сыворотке, если не считать некоторой тенденции к его снижению к концу первого триместра [34]. Снижение содержания ТТГ, как и небольшое повышение ИСТ в это время, связано, вероятно, с попаданием в плазму ХГЧ [31]. После родов концентрация ТТГ в сыворотке снижается, и поэтому средний уровень Т<sub>4</sub> к 6-й неделе практически нормализуется [26]. Диагностические критерии тиреотоксикоза в послеродовом периоде те же, что и у всех других лиц. Однако, поскольку большинство случаев тиреотоксикоза, развивающегося в первые 6 мес. по окончании беременности [31], приходится на долю именно послеродового тиреотоксикоза, у таких женщин следует определять Г1РЙ, равно как и ИСТ, и уровень ТТГ. Для тиреотоксикоза характерна гипоменоррея, но ановуляция развивается лишь у небольшого числа женщин, и поэтому фертильность практически не меняется [51]. Значит тиреотоксикоз не исключает беременность.

Во время беременности необходимо быстро начать лечение и осуществлять тщательное наблюдение за больной. На ранних стадиях беременности тиреотоксикоз, вероятно, повышает риск выкидыша и, кроме того, обуславливает низкую массу тела плода и тяжелую преэклампсию к моменту родов [41]. К

сожалению, при беременности можно применять не все обычные методы лечения тиреотоксикоза, например, нельзя вводить радиоактивный йод [32]. Необходимо также с особой тщательностью подбирать дозы анти tireоидных средств, поскольку они влияют не только на мать, но и (в силу переноса через плаценту) на плод.

Средством выбора при лечении тиреотоксикоза на фоне беременности являются анти tireоидные препараты. В тех случаях, когда больные раньше не получали их, также следует отдавать предпочтение пропилтиоуроцилу (ПТУ), а не метимазолу (ММ) [32,40], поскольку ПТУ меньше проникает через плаценту, чем ММ. Другая причина заключается в том, что прием ММ иногда приводит к нарушению оволосения головы у новорожденных (*aplasia cutis*) [39]. Практически нет оснований утверждать, что ММ чаще вызывает гипотиреоз у плода, чем ПТУ. Кроме того, причинная связь между приемом ММ матерью *aplasia cutis* у плода до конца не доказана, и в ряде крупных наблюдений, где беременных женщин лечили ММ, были получены вполне удовлетворительные результаты [32].

Наконец, следует учитывать и общие преимущества ММ перед ПТУ. ММ можно принимать реже, чем ПТУ, и его прием в низких дозах сопряжен с меньшим риском побочных эффектов. Поэтому у тех больных, которые начали принимать ММ до беременности, лучше продолжать терапию именно этим препаратом, а не менять его на ПТУ. Смена анти tireоидных препаратов чревата опасностью развития декомпенсации тиреотоксикоза, что увеличивает риск для матери и плода [31,40]. Начальные дозы ПТУ для беременных женщин составляют примерно 150-200 мг каждые 12 ч. Лечение ММ следует начинать с относительно малых доз, обычно не превышающих 30 мг\сут. Это снижает риск не только гипотиреоза у плода, но и агранулоцитоза [28]. Хотя многим больным с тиреотоксикозом можно назначать точную дозу ММ в один прием [49].

Целью применения анти tireоидных средств является устранение тиреотоксикоза у матери без индукции гипотиреоза у плода. Обычно это достигается путем подбора таких доз, при которых ИСТ сохраняется у верхней границы нормы. Добавлять тиреоидные гормоны для предотвращения гипотиреоза у плода (вследствие приема матерью анти tireоидных средств) не имеет смысла, поскольку, как показали специальные исследования, одновременный прием матерью тиреоидных гормонов и анти tireоидных средств обуславливает более низкую концентрацию Тх и более высокий уровень ТТГ в сыворотке пуповинной крови, чем прием одних только анти tireоидных средств [41]. После исчезновения признаков тиреотоксикоза дозы анти tireоидных средств можно снижать и, поскольку во II и III триместрах беременности обычно наблюдается ремиссия болезни Грейвса, эти средства можно вообще отменить.

Некоторые клиницисты, учитывая стрессорное воздействие родов, считают целесообразным продолжать лечение низкими дозами анти tireоидных средств до самых родов или даже после них.



## 5.2. Тиреоидный статус плода и особенности его коррекции

На последних стадиях беременности тиреоидный статус плода и матери приобретает особое значение. Прием матерью анти tireоидных средств очень редко приводит к тяжелому или хотя бы средней тяжести гипотиреозу у плода, если только мать бесконтрольно не принимает слишком большие дозы этих веществ. Заподозрить развитие этого состояния у плода можно, обнаружив у него с помощью УЗИ растущий зоб. Небольшой зоб у плода может быть связан не с гипотиреозом, а с присутствием у матери тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ). Обычно все, что требуется, – это правильно подобрать дозировку анти tireоидных средств. При подозрении на тяжелый гипотиреоз у плода можно подумать о внутриамниотическом введении L-тироксина.

При болезни Грейвса у матери существует опасность развития тиреотоксикоза у плода и новорожденного, поскольку материнские ТСИ способны проникать через плаценту. Эта опасность сохраняется даже в том случае, если мать лечилась радиоактивным йодом или перенесла операцию на ЩЖ. Гипертиреоз у плода иногда является причиной его гибели, а у выживших новорожденных чревато пороками развития. Тиреоидный статус плода можно точно определить по содержанию гормонов в пробах крови, получаемых с помощью кордоцентеза, но такая операция, по мнению авторов, редко бывает оправданной, поскольку иногда приводит к смерти младенца. Вместо этого при наличии клинических признаков гипертиреоза у плода и отсутствии других причин нарушения его состояния следует просто начать введение или увеличить дозы анти tireоидных средств. В такой ситуации может возникнуть необходимость дополнительного назначения матери тиреоидных гормонов, чтобы предотвратить у нее развитие гипотиреоза, особенно если она в прошлом получала радиоактивный йод или перенесла тиреоидэктомию.

Идеального метода лечения тиреотоксикоза у плода все еще не существует, а при любом методе нельзя ориентироваться на какой-либо один параметр [14]. После родов за состоянием женщин с болезнью Грейвса необходимо тщательно наблюдать, поскольку в этот период возрастает риск рецидива. В некоторых случаях лучше продолжать лечение низкими дозами анти tireоидных средств минимум 6 мес., даже если к моменту родов у женщин имела место ремиссия заболевания. Кормление ребенка грудью не является противопоказанием при приеме ПТУ, т.к. он относительно безопасен. Однако в таких случаях рекомендуется все же периодически проверять тиреоидный статус младенца [28]. Тиреотоксическая фаза ПРТ редко требует лечения, поскольку она обычно транзиторна. Однако у небольшого числа больных тиреотоксический тиреоидит сменяется истинной болезнью Грейвса, и тогда приходится применять анти tireоидные средства. Диагностика этого осложнения требует тщательного наблюдения и повторных определений ПРИ (если конечно, больная сама не кормит ребенка грудью).

## **Раздел 6. Влияние функции щитовидной железы на фетоплацентарную систему беременных в условиях йододефицита**

Известно, что во время беременности на первое место выступают гормоны плаценты и фетоплацентарного комплекса (ФПК), формирующегося во время беременности [18,28]. Плацента – уникальный орган репродуктивной системы, наделенный важнейшими физиологическими функциями: гормональной, метаболической и защитной, которые в условиях беременности поддерживают и формируют гомеостаз плода и материнского организма [11]. Поэтому исследование функциональной системы мать-плод является одной из задач перинатологии [24]. Плацента обладает как прямыми (материнский организм – плацента, плацента – плод), так и обратными связями, направленными в сторону матери – от плода и к плаценте [18].

Необходимо отметить, что тонкие механизмы этих взаимоотношений меняются в течение беременности. Так, в первые недели велика роль плаценты как продуцента хорионического гонадотропина, нарастающая концентрация которого во многом определяет наступление гестационной доминанты. В течение эмбрионального периода доминирует прямое влияние продуктов синтеза гормонов плаценты на органогенез и функции органов и системы плода. В III триместре возрастает регулирующая роль веществ, выделяемых плодом, на функции плаценты и на организм матери [24,10,18]. Эмбрион и плод являются основными объектами деятельности функциональной системы «мать-плацента-плод», которая призвана обеспечить их гомеостаз на всех этапах беременности. Плацента продуцирует большое количество гормонов белковой и стероидной природы, из которых особенное значение имеют хорионический гонадотропин (ХГ) и плацентарный лактоген (ПЛ), которые продуцируются на ранних сроках беременности и их определение на протяжении беременности позволяют проводить оценку ФПК.

Повышение уровня хорионического гонадотропина в крови беременных может стимулировать функцию ЩЖ [49]. Основой акушерской патологии, оказывающей неблагоприятное влияние на исход беременности для плода и для матери, является плацентарная недостаточность [19,25]. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) может развиваться под влиянием различных причин. Нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы, патологией почек, печени, легких. Особенно на нее могут оказывать влияние заболевания нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция ЩЖ) [24,28, 47].

Среди осложнений беременности, наиболее часто сопровождающихся ФПН, ведущее место занимает гестоз, что обусловлено известными патогенетическими механизмами и морфофункциональными изменениями в системе мать-плацента-плод, которые имеют место при данной патологии. Степень выраженности ФПН, соответственно, зависит от тяжести и длительности течения гестоза [5,8,10,24,25]. Угрозу прерывания беременности следует одновременно рассматривать и как причину, и как следствие ФПН [18, 19].

В связи с различной этиологией ФПН при угрозе прерывания беременности патогенез этого осложнения имеет различные варианты, а прогноз для плода зависит от степени развития компенсаторно-приспособительных реакций [24].

Фетоплацентарный комплекс (ФПК) вырабатывает те же или сходные гормоны, что и эндокринные железы небеременной женщины, однако количество гормонов, продуцируемых за сутки, в несколько раз превышает суточную продукцию гормонов классическими эндокринными железами. Это позволяет считать, что именно гормоны плаценты и ФПК осуществляют регуляцию гестационного процесса [110].

Плацента – богатый источник гормонов, которые выполняют специфические функции, а также локально модифицируют плацентарную гормональную секрецию – с одной стороны, и влияют на функцию гипофиза матери и\или плода с другой. Показано, что эндокринные железы плода формируются и начинают функционировать с ранних сроков его антенального развития. Так, синтез тиреоидных гормонов происходит в ЩЖ 12-недельных плодов. К концу первого триместра между организмом матери и плода устанавливается сложный обмен гормонов [25,32]. Плацента обладает относительной автономностью, однако фетоплацентарные взаимоотношения настолько тесны, что по функциональной активности плаценты можно судить об интенсивности развития плода. Так, при прогрессировании плацентарной недостаточности вначале снижается уровень плацентарного лактогена, затем – эстриола. В то же время, при аномалиях развития плода более показательно содержание эстриола (снижается) и менее – плацентарного лактогена. Исследование уровня гормонов в динамике позволяет своевременно решить вопрос о сроках и методах терапии родоразрешения [48].

В эмбриогенезе способность 1 ЩЖ накапливать йод определяется с 10-й недели беременности. С 11-й недели беременности в крови плода выявляется свободный и связанный тироксин и, соответственно, тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ). Несколько позднее, с 12-14 недель, в кровотоке плода обнаруживается тиреотропный гормон (ТТГ). Тиреотропинрилизинг гормон (тиролиберин) появляется на более ранних этапах эмбриогенеза (4-5 нед.), поскольку плацентарный барьер практически непреодолим ни для тиреоидных гормонов, ни для ТТГ. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода формируется самостоятельно и независимо от гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы матери [1,18]. Однако в организме последней создаются условия для дефицита йода в связи с тем, что часть йода переходит в плаценту и расходуется на синтез тиреоидных гормонов плода, а также в связи с тем, что возрастает почечный клиренс йода во время беременности. Это приводит к гиперплазии ЩЖ матери, хотя частные механизмы этого процесса полностью не раскрыты [19]. Как было указано ранее, степень изменения йодного обмена и функциональной активности ЩЖ матери зависит от срока беременности и биогеохимической местности проживания – наличие или отсутствие экзогенного дефицита йода.

В условиях эндемического зобного очага усугубляется йодная недостаточность, обусловленная беременностью, последствиями которой могут быть: прерывание беременности в различные сроки, нарушение процесса имплантации и эмбриогенеза, мертворождаемость, нарушение нормального процесса созревания плода, сопровождающиеся таким крайним состоянием, как микросомия (гипотрофия). Тиреоидная патология способствует развитию нефропатии и гипертонической анемии [1,58]. Отмечается, что у беременных с гипотиреозом при

адекватной тиреоидной терапии функция фетоплацентарной системы остается удовлетворительной и плод не страдает [18]. Установлена корреляция между назначением препаратов ЩЖ в конце второго, третьего триместров с одной стороны, и развитием фетоплацентарной недостаточности, гипотрофии плода и угрозы невынашивания беременности с другой.

## ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

**Тест 1. Позволяет исключить тиреотоксикоз (избыток гормонов щитовидной железы в организме):**

*Справка: эутиреоз – это нормальный гормональный фон.*

1. Пульс более 90 в минуту, несколько раз в течение дня или постоянно
2. Тремор пальцев рук и тремор век,
3. Ощущение (повышенного) сердцебиения («возбуждённого сердца»)
4. Экзофтальм (то есть «пучеглазие», «большие глаза», «широкие глазные щели»)
5. Потливость
6. Влажная кожа
7. Раздражительность
8. Чувство жара (ежедневное), но температура тела при этом нормальная
9. Блеск глаз
10. Утомляемость
11. Похудение (без соблюдения какой-либо диеты и занятий спортом, более 3-5 кг)
12. Суетливые движения
13. Разница между систолическим и диастолическим давлением более 50 мм рт.ст. (например, 130/65 мм рт.ст.)
14. Расстройство стула (в виде поноса или частого стула, в течение дня 2-3-4 и более раз), несколько дней в неделю или ежедневно
15. Появление явного контура роговицы («белой полоски» между верхним веком и зрачком)

За каждый ответ «да» присваивается 1 балл, если

Вы набрали 13 и более – надо проверить свою щитовидную железу.

## **Тест 2 Позволяет исключить гипотиреоз:**

1. Запор (да – 4 балла, нет -5 баллов)
2. Медлительность действий (на это обычно вам указывают окружающие) (да – 4, нет -5)
3. Огрубение голоса (осиплость) (да – 3, нет -4)
4. Неровная поверхность языка (да – 3, нет -4)
5. Пульс менее 60 в минуту (да – 3, нет -4)
6. Постоянная зябкость (да – 8, нет -7)
7. Замедленная, вялая речь (да – 4, нет -3)
8. Снижение памяти (да – 3, нет -2)
9. Холодные конечности (да – 3, нет -2)
10. Сонливость днём (да – 3, нет – 6)
11. Прибавка веса, особенно при неудачных попытках похудеть (да – 0, нет -3)
12. Желтушный оттенок кожи, особенно для людей с очень светлым оттенком кожи (да – 0, нет -6)
13. Мышечные боли (да – 0, нет -1)
14. Отёки лица, рук и др.(да – 4, нет – 9)
15. Слабость (да – 7, нет -3)
16. Боли в области сердца (да – 4, нет – 3)
17. Систолическое АД ниже 100 мм рт.ст. (да – 6, нет -1)
18. Выпадение волос (да – 5, нет -1)
19. Снижение работоспособности (да – 3, нет –2)
20. Лицо отёчное, с желтушным оттенком, как «маска», неэмоциональное (да – 6, нет -2)
21. Сухость кожи (да – 6, нет – 5)

Теперь суммируйте баллы, учитывая, что ответ «да» – это положительный балл +, а ответ «нет» отрицательный балл.

Если вы получили баллы выше 10 ( т.е. +2, +5 баллов и больше) – с большей вероятностью, у вас можно предположить гипотиреоз. Надо обратиться к эндокринологу и сдать анализ на гормоны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю. Радиогенный (чернобыльский) рак щитовидной железы / Е.Ф. Лушников, Г.А. Франк // Архив патологии. – 2001. – № 4. – С. 3-9.
2. Авцын А.П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Алещенко И.Е. Морфофункциональная характеристика щитовидной железы интранатально погибших плодов и их гормональный статус при гипертиреозе беременных / А.П. Милованов, Ю.Ю. Вяльцева // Архив патологии. – 2002. – № 5. – С. 31-35.
4. Витько Л.Г. Тактика ведения пациенток с гипотиреозом и высоким риском его развития при планировании и во время беременности (клиническая лекция) / Л.Г. Витько, Н.Ю. Витько // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 92-97. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-2-16>.
5. Вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации и морфогенеза заболеваний щитовидной железы / под ред. Т.В. Павловой. – Белгород: Изд-во БелГУ, 2004. – 113 с.
6. Дедов И.И. Аутоимунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / Е.А. Трошина, С.С. Антонова, Г.Ф. Александрова, А.В. Зилов // Проблемы эндокринологии. – 2002. – № 2. – С. 6-3.
7. Делекторская В.В. Экспрессия матриксных металлопротеиназ 2 и 9 их тканевых ингибиторов 1 и 2 в папиллярном раке щитовидной железы: взаимосвязь с клинико-морфологической и ультраструктурными характеристиками опухоли / Е.А. Смирнова, М.В. Пономарева, Т.В. Павлова и др. // Архив патологии. – 2006. – Т. 72, №4. – С. 3-6.
8. Казанцева И.А. Иммуногистохимические исследования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы / А.К. Федосенко, Л.Е. Гуревич // Архив патологии. – 2001. – № 4. – С. 18-21.
9. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. – 2001. – №5. – С. 3-10.
10. Матейкович Е.А., Чернова А.Л., Шевлюкова Т.П., Суханов А.А. Исходы беременности и заболевания щитовидной железы: оценка риска преждевременных родов. Медицинский совет. 2022;16(6):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-130-136>
11. Павлова Т.В. Влияние бластомогенных факторов, активизирующих рост опухолей щитовидной железы на территории Белгородской области / О.Г. Шорников, В.В. Башук, С.В. Надеждин // Российские морфологические ведомости. – 2000. – № 3-4. – С. 109-112.
12. Павлова Т.В. Некоторые бластомогенные факторы, активизирующие опухоли щитовидной железы населения Белгородской области / С.В. Надеждин, О.Г. Шорников, В.А. Нагорный, И.А. Павлов // Научные ведомости. – Белгород, 2000. – № 4(13). – С. 68-72.
13. Павлова Т.В. Морфофункциональные особенности плацент при соматической и гестационной патологии у матери // О.Д. Жилыева, В.И. Рябых / Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2002. – Т. 1, № 3. – С. 248–250.
14. Павлова Т.В. Морфофункциональные сдвиги в щитовидной железе под влиянием микроэлементного состава питьевых вод на примере Белгородской области / С.В. Надеждин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2002. – №3, Т. 1. – С. 242-244.
15. Павлова Т.В. Влияние региональных факторов Белгородской области на формирование здоровья населения / В.И. Рябых, Л.А. Павлова, И.А. Павлов //

Региональные гигиенические проблемы и стратегия охраны здоровья населения: Научные труды Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. – Вып. 10. – М., 2004. – С. 145–149.

16. Павлова Т.В. Особенности развития рака щитовидной железы на территории Белгородской области // И.А. Павлов, Д.А. Лапенко, Е.А. Моисеенко [и др.] / Научные ведомости БелГУ. – Белгород, 2004. – №1(18). – С. 102.

17. Павлова Т.В. Морфофункциональные изменения головного мозга при патологии щитовидной железы в условиях макро- и микроэлементозов (клинико-нейропсихологическое и экспериментальное исследование) / Л.А. Павлова, А.С. Ягубов, С.В. Надеждин [и др.] // Современные проблемы клинической патоморфологии: Всероссийская конференция с международным участием. – СПб., 2005. – С. 191-192.

18. Павлова Т.В. Влияние патологии щитовидной железы матери на формирование взаимосвязей в системе мать-плацента-плод // Р.В. Рябых, В.А. Петрухин, Л.А. Павлова // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, №4. – С. 22-24.

19. Павлова Т.В. Морфофункциональные особенности развития рака щитовидной железы у женщин репродуктивного периода / Д.А. Лапенко, Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич [и др.] // Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий: II Всероссийская конференция с международным участием. – 2006. – С. 76.

20. Павлова Т.В. Пострадиационные изменения в щитовидной железе в постчернобыльский период / Л.А. Павлова, А.С. Ягубов, С.В. Надеждин [и др.] // Клинико-морфологические аспекты эндокринопатий: Всероссийская конференция с международным участием. – Белгород, 2006. – С. 66.

21. Павлова Т.В. Патоморфологические особенности щитовидной железы при радиационной травме (экспериментальное исследование) / В.Г. Зуев, Л.А. Павлова, И.А. Павлов [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – №2, Т.6. – С. 290-292.

22. Павлова Т.В. Влияние отдельных экзо- и эндогенных факторов на развитие рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез: Сборник научных трудов II научной конференции. – М.: МДВ, 2007. – С. 122-128.

23. Павлова Т.В. Ультраструктурные и иммуногистологические особенности рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, Л.Е. Гуревич, И.А. Павлов // Архив патологии. – 2008. – №4. – С. 10-13.

24. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. Медицинский совет. 2020;(3):74–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-74-77>

25. Помелова В. Г. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в экологически неблагоприятных регионах / В.Г. Помелова, С.Г. Калиненкова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 18-26.

26. Прегравидарная подготовка: клин. протокол: версия 2.0 / Междисциплинар. ассоц. специалистов репродуктив. медицины; сост. Е.В. Радзинский, Н.В. Аганезова, Н.В. Артымук [и др.]. – М.: Ред. журн. «Status Praesens», 2020. – 148 с.

27. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Дамирова К.Ф., Рамазанова Ф.У., Каушанская Л.В. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019;7(3 Прил.):74–82.

28. Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы // *Клин. и эксперим. тиреология*. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 192-205.
29. Ушанова Ф.О., Лобанова К.Г., Переходов С.Н. Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(7):184–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-184-191>.
30. Шабалина Е.А., Фадеев В.В. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите // *Клин. и эксперим. тиреология*. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 44-54.
31. Шестакова Т.П. Особенности обследования и лечения заболеваний щитовидной железы во время беременности. Современное состояние проблемы : обзор лит. // *Рус. мед. журн.* – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 37-40.
32. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum // *Thyroid*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 315-389.
33. Райхлин Н.Т. Гистологические варианты медулярного рака щитовидной железы / Е.А. Смирнова, И.Ж. Сатылганов // *Архив патологии*. – 2001. – № 3. – С. 10-14.
34. Свиридова Т.Е. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Е.А. Коган, М.А. Пальцев, В.П. Середин // *Архив патологии*. – 2002. – № 6. – С. 19-23.
35. Хмельницкий О.К. Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2003. – 228 с.
36. Шилин Д.Е. Узловая патология щитовидной железы у детей и подростков в йоддефицитных регионах радиационного контроля // *Проблемы эндокринологии*. – 2001. – № 5. – С. 28-34.
37. Ares S. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth // H.F. Escobar-Morreale, J. Quero, S. Duran et al // *J. Clin-Endocrinol-Metab.* – 1997 Jun; 82(6): 1704-12
38. Berlowitz I., Ramot Y., Rosenberg T., Gilboa Y. Prevalence of thyroid disorders among the elderly in Israel // *Isr J Med Sci.* – 1990; 26:496-8.
39. Bidart J.M. Expression of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and Pendred syndrome genes in trophoblast cells / L. Lacroix, D. Evain-Brion, B. Caillou et al // *J. Clin-Endocrinol-Metab.* – 2000 Nov; 85(11): 4367-72
40. Brent, G.A. Maternal hypothyroidism: recognition and management // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 661-5
41. Biondi B., Kahaly G.J., Robertson R.P. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev.* 2019;40(3): 789–824.
42. Bekkar B., Pacheco S., Basu R., DeNicola N. Association of Air Pollution and Heat Exposure With Preterm Birth, Low Birth Weight, and Stillbirth in the US: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e208243.
43. Calina D., Docea A.O., Petrakis D., Egorov A.M., Ishmukhametov A.A., Gabibov A.G. et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med.* 2020;46(1):3–16. Ding Z., Liu Y., Maraka S., Abdelouahab N., Huang H.F., Fraser W.D., Fan J. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:797423



44. Glinoe D. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny / F. Delange // *Thyroid*. – 2000 Oct; 10(10): 871-872.
45. Glinoe D. Pregnancy and iodine // *Thyroid*. – 2001 May; 11(5): 471-81.
46. Gorman C.A. Radioiodine and pregnancy // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 721-6.
47. Gietka-Czernel M., Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(3):266–275. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>.
24. Lee S.Y., Pearce E.N. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):158–171.
48. Kiran Z., Sheikh A., Humayun K.N., Islam N. Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism. *Ann Med*. 2021;53(1):1560–1568.
49. Lazarus J.H. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 685-9.
50. Li M., He Y., Mao Y., Yang L., Chen L., Du J. et al. Preconception thyroidstimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021. <https://doi.org/10.1111/cen.14668>.
51. Lee S.Y., Pearce E.N. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):883–892.
52. Masiukiewicz U.S., Burrow G.N. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 647-52.
53. Okamura K., Ueda K., Sone H., Ikenoue H., Hasuo Y., Sato K., et al. A sensitive thyroid stimulating hormone assay for screening of thyroid functional disorder in elderly Japanese // *J Am Geriatr Soc*. -1989;37:317-22.
54. Problems of iodine deficiency prevention under present-day conditions] // *Gig-Sanit*. – 2000 Sep-Oct; (5): 49-52.
55. Smyth. P.P. Variation in iodine handling during normal pregnancy // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 637-42.
56. Wolff J. Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis // *Medicine-(Baltimore)*. – 2001 Jan; 80(1): 20-36
57. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism // *Thyroid*. – 1999 Jul; 9(7): 727-33.
58. Zhang Y., Wang H., Pan X., Teng W., Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175708.



Формат 60×90/16. Объём 2.25 усл.печ. л.  
Бумага 80г/м<sup>2</sup> офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Тираж 500 Экз. Заказ № Л400

Отпечатано в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.  
123098 Москва, ул. Живописная, 46.  
Тел.: (499) 190-93-90, 190-94-09.  
rcdm@mail.ru, lochin59@mail.ru  
[www.fmbafmbc.ru](http://www.fmbafmbc.ru)