

Клинические лекции по акушерству

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией
проф. Ю.Э. Доброхотовой,
проф. О.В. Макарова



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

Глава 18

ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Сахарный диабет (СД) — группа заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие недостаточности инсулина в организме: абсолютной, когда поджелудочная железа вырабатывает малое количество гормона, или относительной, когда ткани человека невосприимчивы к инсулину, хотя секреторная функция поджелудочной железы не нарушена.

СД регистрируют у 1–14% беременных (в зависимости от популяции и методов диагностики). При этом число беременных с СД ежегодно увеличивается в связи с аналогичной тенденцией в популяции.

Лечение инсулином позволило подавляющему большинству женщин иметь детей, но перинатальная смертность остается достаточно высокой (около 15–20%). При рациональной тактике лечения и ведения беременности она может быть значительно сокращена — до 2–3%, когда в качестве причины смерти плода и новорожденных останутся только несовместимые с жизнью пороки развития. Эти аномалии развития органов и систем зависят от степени декомпенсации СД в период зачатия и на ранних стадиях беременности.

СД 1-го типа (устаревшее название — инсулинзависимый СД) — аутоиммунное заболевание, при котором происходит разрушение β -клеток поджелудочной железы. Он развивается у детей и подростков, характеризуется абсолютной инсулиновой недостаточностью, лабильностью течения, склонностью к кетоацидозу, появлением ангиопатий, наличием аутоантител к собственным антигенам β -клеток поджелудочной железы. Риск развития СД у потомства при заболевании матери — 2–3%, отца — 6,1%, обоих родителей — 20%.

СД 2-го типа (устаревшее название — инсулиннезависимый СД) — возникает у людей старше 30 лет, часто на фоне ожирения, ему свой-

ственна относительная инсулиновая недостаточность: снижена чувствительность тканей к эндогенному инсулину, инсулинорезистентность. При этой форме СД при позднем начале и нерезко выраженных метаболических нарушениях функциональное состояние репродуктивной системы не нарушается. Риск развития СД у потомства очень велик (аутосомно-доминантный тип наследования) (табл. 18.1).

Таблица 18.1. Особенности сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Клинические и лабораторные данные	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Частота	10–20% больных СД	80–90% больных СД
Начало	Быстрое	Постепенное
Возраст начала болезни	Обычно до 25 лет	Обычно после 35 лет
Симптоматика	Выраженная	Часто отсутствует
Инсулинозависимость	Есть	Нет
Наследственность	Проявляется не всегда	Обычно имеется
Поражение β -клеток поджелудочной железы	Есть	Нет
Ожирение	Отсутствует	Более чем у 60%
Развитие диабетических микроангиопатий	Через несколько лет	Могут присутствовать к моменту постановки диагноза
Конкордантность у близнецов	50%	95%
Состояние инсулиновых рецепторов	Нормальное	Число рецепторов уменьшено или нарушена их функция
Содержание инсулина в плазме	Уменьшено до полного отсутствия	Повышено или нормальное
Склонность к кетоацидозу	Есть	Нет
Реакция на инсулин	Имеется	Минимальная или отсутствует
Реакция на сахароснижающие пероральные препараты	Отсутствует или слабая	Положительная

СД беременных (гестационный) — это транзиторное нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявляемое во время беременности. Встречается у 2–5% беременных, чаще развивается у тучных женщин, при наличии СД у родственников и при отягощенном акушерском анамнезе (самопроизвольный выкидыш, мертворождение, многоводие, рождение в анамнезе крупных детей). Гестационному СД прису-

ща относительная инсулиновая недостаточность. Выявляется чаще в 27–32 нед беременности, исчезает через 2–12 нед после родов. Патогенез СД беременных сходен с патогенезом СД 2-го типа. Различие состоит в том, что основным фактором, определяющим инсулинорезистентность, являются свойственные беременности гормональные и метаболические изменения. В течение последующих 10–20 лет развивается СД как хроническое заболевание, чаще трансформируясь в СД 2-го типа (риск в 3–6 раз выше, чем в популяции).

Инсулин — анаболический гормон, способствующий утилизации глюкозы и биосинтезу гликогена, липидов, белков. При недостатке инсулина нарушается утилизация глюкозы, увеличивается глюконеогенез, результатом чего является гипергликемия — основной признак СД.

Для плода глюкоза необходима в качестве основного источника энергии, поэтому действие основных гормонов беременности (ПЛ, эстрогенов, прогестерона, а также кортикостероидов) контринсулярное. Нормальная беременность характеризуется понижением толерантности к глюкозе, снижением чувствительности к инсулину, усиленным распадом инсулина и увеличением свободных жирных кислот. Физиологические изменения углеводного обмена при беременности расцениваются как сходные с изменениями при СД, поэтому беременность рассматривается как диабетогенный фактор.

Различают СД явный (клинически выраженный) и латентный (нарушение толерантности к глюкозе).

О предрасположенности к заболеванию можно думать в случаях, если:

- оба родителя больны СД или имеется наследственная предрасположенность;
- один из однояйцевых близнецов — диабетик;
- женщина родила ранее живого или мертвого ребенка с массой тела более 4500 г;
- женщина родила ранее мертвого ребенка с гиперплазией островкового аппарата поджелудочной железы;
- у женщины есть ожирение;
- у женщины наблюдается привычное невынашивание;
- у беременной отмечается многоводие;
- наблюдается глюкозурия.

Жалобы больных СД:

- сухость во рту;
- жажда (полидипсия);
- потребление увеличенного количества жидкости (более 2 л);

- полиурия;
- повышенный или пониженный аппетит;
- слабость;
- похудение;
- зуд кожи, особенно в области ануса, половых органов;
- нарушение сна;
- склонность к гнойничковым заболеваниям кожи.

Всем беременным (у которых нет СД) в Российской Федерации на сроках 24–28 нед проводится пероральный тест на толерантность к глюкозе. Содержание глюкозы натощак не должно превышать 5,1 ммоль/л. Проба на толерантность к глюкозе производится утром натощак (после как минимум 8-часового ночного голодания) — определяется глюкоза крови, затем беременная принимает 75 г декстрозы (Глюкозы*), разведенные в 200 мл воды. После чего определяется содержание глюкозы в крови каждый час. Нормальные показатели приведены в табл. 18.2.

Таблица 18.2. Нормальные показатели содержания глюкозы в плазме крови при проведении теста на толерантность к глюкозе (ммоль/л)

Время	Прием 75 г декстрозы (Глюкозы*)
Натощак	5,1
Через 1 ч	10,0
Через 2 ч	8,5

Превышения хотя бы одного из указанных показателей достаточно для постановки диагноза «гестационный СД».

В моче здорового человека сахара нет. Однако у беременных может определяться глюкозурия, связанная с изменением фильтрационной функции почек, а не нарушением углеводного обмена (глюкозурия беременных). Чтобы убедиться в том, что это не признак гестационного СД, следует проверить содержание глюкозы в крови натощак. При нормально функционирующих почках глюкозурия появляется только в том случае, когда уровень сахара в крови выше 8,88–9,99 ммоль/л.

Для суждения о динамике гликемии в течение суток определяют гликемический профиль: исследуют содержание глюкозы в крови каждые 3 ч в течение суток. Нормальными показателями считаются колебания 5,5–8,3 ммоль/л, у беременных рекомендуется поддерживать уровень 3,5–7 ммоль/л.

Различают три степени тяжести СД.

- I степень (легкая): гипергликемия натощак <7,7 ммоль/л, нет признаков кетоза, нормализация уровня сахара в крови может быть достигнута с помощью одной диеты.

- II степень (средняя): гипергликемия натощак $<12,7$ ммоль/л, нет признаков кетоза, для нормализации уровня сахара в крови недостаточно диеты, нужно лечение инсулином в дозах, не превышающих 60 ЕД/сут.
- III степень (тяжелая): гипергликемия натощак $>12,7$ ммоль/л, выраженный кетоацидоз, микроангиопатии, для нормализации уровня сахара в крови требуются дозы инсулина, превышающие 60 ЕД/сут.

Течение СД при беременности.

- I триместр беременности — улучшение течения болезни, уменьшение уровня глюкозы в крови, возможны гипогликемии.
- II триместр беременности — рост гипергликемии, увеличение дозы инсулина (действие контринсулярных гормонов плаценты).
- III триместр беременности — с 32-й недели возможны гипогликемии.

В родах происходят колебания уровня глюкозы от гипергликемии до гипогликемии (максимальное снижение регистрируется к 2–3-му дню после родов). Уровень сахара постепенно повышается к 7–10-му дню после родов.

Госпитализация:

- в начале беременности для компенсации СД;
- в 20–24 нед для коррекции гипергликемии;
- в 32 нед для компенсации СД и решения вопроса о сроках и методах родоразрешения.

Противопоказания к беременности:

- диабетические микроангиопатии;
- инсулинорезистентные и лабильные формы СД со склонностью к кетоацидозу;
- заболевание СД обоих супругов;
- сочетание СД и резус-сенсibilизации;
- сочетание СД и активного туберкулеза;
- наличие в анамнезе повторных мертворождений или детей с пороками развития.

Осложнения беременности:

- невынашивание беременности — 15–31%;
- многоводие — 20–60%;
- пороки развития плода;
- сочетанный гестоз — 30–70%;
- внутриутробная гибель плода, чаще в 36–38 нед беременности;

- пиелонефрит — до 30%;
- крупный плод — 24–27%.

Родоразрешение при СД 1-го типа производят на доношенном сроке. До 36 нед родоразрешают только по *витальным показателям* со стороны матери или плода:

- тяжелая декомпенсация СД;
- повторные гипогликемии;
- прогрессирование ангиопатий;
- нарастающее многоводие;
- нарушение жизнедеятельности плода.

Осложнения родов:

- первичная и вторичная слабость родовой деятельности;
- гипоксия плода;
- клинически узкий таз;
- затрудненное выведение плечевого пояса (*дистоция плечиков*);
- родовой травматизм плода (перелом ключицы, внутричерепная травма) и матери (разрывы родовых путей);
- декомпенсация СД;
- нарастание тяжести гестоза.

Показания к кесареву сечению:

- прогрессирование ангиопатий;
- лабильное течение СД со склонностью к кетоацидозу;
- прогрессирующая гипоксия плода;
- тяжелый гестоз;
- тазовое предлежание плода;
- гигантский плод.

Послеродовые осложнения:

- гнойно-септические осложнения;
- инфекция мочевых путей;
- гипогалактия;
- декомпенсация СД.

Глюкоза свободно проникает через плаценту, для инсулина же она непроницаема. Гипергликемия у больной женщины способствует переходу глюкозы от матери к плоду. Гипергликемия у плода стимулирует выработку инсулина поджелудочной железой плода, как следствие, гиперплазию β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы плода и стойкую гиперинсулинемию. Под действием инсулина, неспецифического фактора роста, формируется макросомия и органо-мегалия. У плода при некомпенсированном СД у матери развиваются следующие *осложнения*:

- макросомия;
- гипогликемии у 30–60% новорожденных (следствие гиперинсулинизма);
- диабетическая фетопатия: отечность, цианоз, кушингоидная внешность (лунообразное лицо, гипертрихоз, кожные петехии, избыточное отложение жира), незрелость;
- гипотрофия — при СД 1-го типа в 20% случаев (следствие васкулопатии или на фоне гестоза);
- ВПР (в 2–4 раза чаще, чем у женщин без СД);
- синдром дыхательной недостаточности (гиперинсулинемия ингибирует синтез сурфактанта).

Факторами риска возникновения ВПР являются плохой контроль СД до зачатия, длительность болезни свыше 10 лет и диабетическая микроангиопатия. Гипергликемия нарушает органогенез уже на самых ранних этапах беременности. Особенно высок риск повреждений мозговой трубки, часто встречаются пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы.

Перинатальная смертность:

- при СД 1-го типа — 202‰;
- при СД 2-го типа — 47‰;
- при гестационном СД — 95‰.

Однако при адекватной коррекции сахаров в течение всей беременности этот показатель можно снизить до 20–30‰.

Согласно классификации P. White, процент вероятности (p) рождения жизнеспособного ребенка зависит от длительности и осложнений СД и выглядит следующим образом (табл. 18.3).

Из данных табл. 18.3 следует, что перспективы рождения здорового ребенка у больных классов D, E, F очень невелики и беременность противопоказана.

Неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного является длительное (2 нед и более) повышение минимального уровня сахара крови выше 10 ммоль/л или максимального его уровня выше 14 ммоль/л. Дополнительным показателем, который позволяет сделать вывод об уровне глюкозы крови за последние 2–3 нед, является уровень фруктозамина, продукт взаимодействия глюкозы с белками плазмы крови.

Новорожденные нуждаются в интенсивной терапии, направленной на борьбу с гипогликемией, дыхательной недостаточностью, гипокальциемией, гипомагниемией и последствиями родового травматизма.

Таблица 18.3. Вероятность рождения жизнеспособного ребенка у больной сахарным диабетом

Класс	Вероятность рождения жизнеспособного ребенка, %	Клинические признаки
A	100	Нарушение толерантности к глюкозе и отсутствие осложнений
B	67	Длительность СД менее 10 лет, СД возник в возрасте старше 20 лет, сосудистых осложнений нет
C	48	Длительность СД от 10 до 19 лет, СД возник в возрасте 10–19 лет, сосудистых осложнений нет
D	32	Длительность СД более 20 лет, СД возник в возрасте до 10 лет, ретинопатия или кальцификация сосудов ног
E	13	Кальцификация сосудов таза
F	3	Диабетическая нефропатия

Тактика ведения женщин, страдающих СД, до и во время беременности заключается в достижении полной компенсации СД в период, предшествующий беременности, и на всем протяжении гестации.

Показатели достаточной компенсации СД 1-го типа — гликемия в течение суток колеблется от 4,4 до 8,3 ммоль/л; отсутствие эпизодов гипогликемии. Критерием компенсации СД является не только гипергликемия (это очень лабильный показатель), но и уровень гликированного (гликозилированного) гемоглобина; у здоровых и при компенсированном СД уровень составляет 3–6%; при декомпенсированном СД его количество увеличивается до 10% и более. Гликированный гемоглобин позволяет оценить средний уровень гликемии на протяжении предшествующих 1,5–2 мес.

Показатели компенсации СД 2-го типа — нормальный уровень гликемии натощак, колебания гликемии в течение суток от 3,85 до 8,25 ммоль/л, отсутствует глюкозурия, гликированный гемоглобин менее 6%.

Диета беременных, больных СД, содержит уменьшенное количество углеводов (200–250 г), жиров (60–70 г) и нормальное или даже увеличенное количество белков (1–2 г/кг), калорий (2000–2200). Прием пищи должен совпадать по времени с началом и максимальным действием инсулина. Пероральные антидиабетические средства противопоказаны беременным: они переходят через плаценту и оказывают тератогенное действие. При СД 2-го типа беременным без ожирения назначают инсулин; 1 таблетка манинила соответствует 6–8 ЕД простого инсулина.

Инсулин рекомендуется назначать при гликемии больше 5,5 ммоль/л натощак и 7 ммоль/л после еды при условии соблюдения диеты.

Расчет суточной дозы инсулина: 6–8 ЕД инсулина вводят на каждые 2,7 ммоль/л глюкозы крови, превышающие физиологическую норму (5,5 ммоль/л), + 4–8 ЕД инсулина при глюкозурии более 1,1% во всех порциях мочи, исследованной за сутки. Начальной фазой лечения для пациенток, нуждающихся в инсулинотерапии, является режим трех инъекций (смесь короткого и длинного инсулина утром, простой до ужина и длинный перед сном). Желательно использовать только человеческий инсулин.

В последнее время для лечения беременных с СД 1-го типа применяется базис-болюсная интенсивная инсулинотерапия, имитирующая работу здоровой поджелудочной железы, с применением инсулина короткого действия перед каждым приемом пищи (обычно 3 раза в день) и пролонгированного инсулина при моделировании базальной секреции (однократная инъекция перед сном). У женщин с СД 2-го типа обосновано применение изолированно болюсной инсулинотерапии, состоящей из трехкратного введения инсулина короткого действия только перед приемом пищи. При гестационном СД базальная секреция инсулина часто бывает сохранена, поэтому лечение может ограничиться назначением инсулина короткого действия, вводимого перед приемом пищи. В случае гипергликемии натощак необходимо назначение базис-болюсной инсулинотерапии. В родах и при операции кесарева сечения — дробные дозы простого инсулина под контролем гликемии.

Таблица 18.4. Характеристика действия препаратов инсулина

Вид инсулина	Начало действия, ч	Время максимального действия, ч	Длительность действия, ч
Инсулины короткого действия	0,25–0,5	1–3	5–7
Инсулины средней длительности действия	2–4	8–10	18–24
Инсулины длительного действия	4–5	8–14	25–36

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Заболевания щитовидной железы являются самой частой эндокринной патологией (табл. 18.5), при этом их отличают практически десятикратно большая распространенность среди женщин, манифестация

в молодом, репродуктивном возрасте и развитие тяжелых осложнений при отсутствии квалифицированной медицинской помощи.

Таблица 18.5. Распространенность тиреоидной патологии в популяции, проживающей в условиях легкого и умеренного йодного дефицита

Заболевание	Распространенность, %
Эутиреоидный зоб	10–40
Приобретенный гипотиреоз (в том числе субклинический):	2–3
– в общей популяции	до 8–12
– среди лиц в возрасте старше 50 лет	
Врожденный гипотиреоз	0,025
Тиреотоксикоз	до 5
Аутоантитела к щитовидной железе	до 20
Рак щитовидной железы	0,003

Роль гормонов щитовидной железы при беременности чрезвычайно велика. Гормоны имеют большое значение для развития плода, роста и дифференциации тканей, влияя на все виды обмена веществ. Нарушения функции щитовидной железы при беременности повышают риск невынашивания беременности, мертворождений, задержки роста плода, ВПР. Влияние тиреоидного статуса матери на развитие нервной системы плода, в частности головного мозга, подчеркивает необходимость изучения физиологии щитовидной железы и критической оценки механизмов регуляции ее функции.

Наиболее частыми тиреоидными заболеваниями, сочетающимися с беременностью, являются увеличение щитовидной железы (струма), гипофункция (гипотиреоз), гиперфункция (гипертиреоз), воспаление (тиреоидит) и рак щитовидной железы, при этом патология щитовидной железы может предшествовать или впервые возникать во время беременности.

Функциональные изменения щитовидной железы при беременности

Щитовидная железа в нормальных условиях является единственным источником T_4 , тогда как около 80% трийодтиронина (T_3) образуется не в щитовидной железе, а путем дейодирования T_4 в периферических тканях — мышцах, печени, почках и т.д. Плацента является дополнительным местом превращения свободного T_4 в свободный T_3 . Гормональная активность T_3 приблизительно в 20 раз выше, чем T_4 . При физиологи-

ческой концентрации гормонов ядерные рецепторы более чем на 90% связаны с T_3 , тогда как T_4 присутствует в комплексе с рецепторами в очень небольшом количестве, что оправдывает мнение о T_4 как о прогормоне и о T_3 как об истинном тиреоидном гормоне.

Гормоны щитовидной железы в крови связаны с белками: T_4 на 60% связан с тиреоидсвязывающим глобулином, на 30% — с преальбумином, на 10% — с альбумином; T_3 связан с тиреоидсвязывающим глобулином и альбумином. В связанной форме циркулирует 99,97% T_4 и 99,9% T_3 , незначительные количества T_4 и T_3 находятся в свободном виде, однако именно они обладают непосредственной биологической активностью и определяют статус щитовидной железы путем отрицательной обратной связи с гипофизом. При повышении уровня гормонов щитовидной железы снижается секреция ТТГ/гипофиза, при снижении их уровня секреция ТТГ возрастает.

Умеренное увеличение щитовидной железы наблюдается у 30% беременных, при этом концентрация ТТГ не изменяется. Можно заключить, что при беременности наблюдается зобогенный эффект вне зависимости от материнской концентрации ТТГ. Однако, несмотря на часто возникающую при беременности гипертрофию щитовидной железы, тахикардию, признаки увеличения основного обмена, функция щитовидной железы на протяжении беременности в целом остается нормальной.

К физиологическим изменениям функционирования щитовидной железы во время беременности относятся следующие.

- Увеличение продукции тиреоидсвязывающего глобулина в печени:
 - повышение уровня общих фракций тиреоидных гормонов;
 - увеличение общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной.
- Гиперстимуляция щитовидной железы ХГЧ:
 - физиологическое снижение уровня ТТГ в первой половине беременности;
 - повышение продукции тиреоидных гормонов.
- Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода.
- Дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте.

Концентрация тиреоидсвязывающего глобулина при гиперэстрогемии возрастает в 2–3 раза вследствие увеличения его синтеза в печени и снижения метаболического клиренса. Это приводит к повышению уровня общего T_4 для поддержания нормальной концентрации

свободного T_4 . Увеличение содержания в сыворотке T_4 начинается в I триместре и сопровождается подобным, хотя и менее выраженным, повышением уровня общего T_3 . Фракция T_4 , связанного с тиреоидсвязывающим глобулином, продолжает прогрессивно увеличиваться на протяжении беременности. В регионах с недостаточным поступлением йода дополнительный синтез T_4 может нарушаться, что приводит к относительной гипотироксинемии у 1/3 беременных, преимущественной секреции T_3 , повышению концентрации ТТГ, увеличению размера щитовидной железы.

Исследование свободных фракций гормонов щитовидной железы на протяжении беременности дает следующие результаты: незначительное повышение свободных фракций в I триместре беременности, снижение или неизменная концентрация свободных тиреоидных гормонов во II и III триместрах беременности. Регулирование по принципу обратной связи поддерживает уровень свободного T_4 в нормальных физиологических пределах, поэтому его изменения при беременности являются самыми минимальными, от нормальных или несколько повышенных значений в I триместре до слегка пониженных в III триместре. **Исследование свободного T_3 при беременности дает ошибочные результаты, поэтому у беременных проводить его не рекомендуется.**

Исследования уровня ТТГ с применением чувствительных методик указывают на незначительное снижение ТТГ в I триместре, что, по-видимому, связано с действием ХГЧ, имеющего сходную с ТТГ активность. Обе молекулы имеют одинаковые α -субъединицы и некоторое сходство между специфическими β -субъединицами, что обуславливает слабую тиреоидстимулирующую активность ХГЧ (1/4000 активности ТТГ). Биохимический и клинический гипертиреоз часто наблюдается у больных с пузырным заносом и хорионэпителиомой. По-видимому, молекула ХГЧ выступает как конкурентный антагонист ТТГ за мембранные рецепторы клеток щитовидной железы, что может приводить к некоторому гипертиреозу в I триместре беременности. Напротив, в III триместре при некотором снижении свободного T_4 до нижних границ физиологических значений ТТГ остается нормальным, что позволяет при комбинированном определении обоих гормонов правильно оценить функцию щитовидной железы.

Таким образом, при нормальной беременности функция щитовидной железы может изменяться от компенсированного гипертиреоза в I триместре до компенсированного гипотиреоза в III триместре, что следует учитывать в оценке клинических и лабораторных данных.

В настоящее время **общепринято** следующее.

- Для скрининга функции щитовидной железы при беременности является необходимым определение двух показателей — свободного T_4 и ТТГ чувствительными методами.
- Определение концентрации общего T_4 (T_3) и использование низкочувствительных методов определения уровня ТТГ во время беременности неинформативно.
- Уровень ТТГ в первой половине беременности в норме понижен у 20–30% женщин.
- Уровни общих T_4 и T_3 в норме всегда повышены (приблизительно в 1,5 раза).
- Уровень свободного T_4 в I триместре несколько повышен приблизительно у 2% беременных и у 10% женщин с подавленным ТТГ.
- На поздних сроках беременности в норме часто определяется низконормальный или даже погранично сниженный уровень свободного T_4 при нормальном уровне ТТГ.

Взаимодействие тиреоидной системы матери и плода

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода начинает формироваться к концу I триместра беременности. В 10–12 нед определяется ТТГ плода, к 14-й неделе он достигает концентрации, определяемой при рождении. К 11–12-й неделе беременности устанавливается механизм отрицательной обратной связи между ТТГ и свободным T_4 . Контроль за функцией щитовидной железы плода осуществляется при участии трех механизмов: прогрессивного увеличения синтеза тиреотропин-релизинг-гормона гипоталамуса, увеличения чувствительности тиреоидных клеток к ТТГ и повышения чувствительности гипофиза к ингибирующему действию тиреоидных гормонов. В своем развитии гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода проходит несколько этапов — от состояния первичного гипотиреоза (тиреоидного) и третичного (гипоталамического) в середине беременности до состояния легкого третичного гипотиреоза в III триместре и, наконец, до состояния функциональной зрелости перинатального периода.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода развивается автономно, однако плацента выполняет функцию селективного транспорта веществ, определяющих фетоматеринские взаимоотношения. T_4 проходит трансплацентарно уже в I триместре и, по-видимому, необходим развивающемуся плоду, пока его собственная щитовидная железа еще не функционирует. ТТГ не проходит через плацентарный барьер,

в отличие от тиреотропин-рилизинг-гормона. Следует учитывать, что трансплацентарно транспортируются антитиреоидные антитела, которые могут служить причиной струмы и гипотиреоза плода, и Ig, стимулирующие щитовидную железу, с возможным развитием гипертиреоза плода и новорожденного.

Заболевания щитовидной железы при беременности

Струма

Термин «струма» (зоб) в целом означает увеличение объема щитовидной железы вне зависимости от причины и функционального состояния железы, за исключением злокачественных новообразований. Нетоксический зоб классифицируется на эндемический (средняя частота в популяции 10%), спорадический (или «простой» зоб) и семейный. Наиболее частой причиной эндемического зоба является недостаточность йода в определенных регионах (потребление йода менее 20 мкг). В большинстве случаев эндемический зоб бывает бессимптомным и эутиреоидным и, по-видимому, не влияет на репродуктивную функцию. Во время беременности величина струмы обычно возрастает, в тяжелых случаях возможно снижение концентрации тиреоидных гормонов и повышение уровня ТТГ.

Случаи спорадического зоба отмечаются в неэндемических регионах, их частота у женщин в 7–8 раз выше, чем у мужчин. Этиология простого зоба неизвестна, возможно, он является следствием индивидуальной гиперчувствительности к минимальному воздействию зобогенных факторов. У ряда пациентов со спорадическим зобом может быть выявлен биохимический дефект синтеза тиреоидных гормонов, в этом случае струма обычно является семейной. Клиническая картина при простой струме различна, в большинстве случаев струма эутиреоидная, однако возможно появление симптомов гипотиреоза или тиреотоксикоза, требующих соответствующей коррекции.

Формирование зоба ранее объясняли повышением чувствительности щитовидной железы к эффектам ТТГ в условиях йодного дефицита, однако препараты йода оказались более эффективны в стабилизации объема щитовидной железы, чем левотироксин натрия. По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение к нему чувствительности тироцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йододефицитного зоба. Основная роль в патогенезе принадлежит аутокринным ростовым факторам, в частности инсули-

ноподобному ростовому фактору 1-го типа, эпидермальному ростовому фактору и фактору роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воздействие на тироциты. Основным физиологическим блокатором продукции аутокринных ростовых факторов является йод, связанный с непредельными жирными кислотами (йодлактоны).

Диффузный эутиреоидный зоб, то есть увеличение объема щитовидной железы (у женщин в норме меньше 18 мл, у мужчин меньше 25 мл), без нарушения функции не представляет опасности, однако в дальнейшем йододефицитная патология щитовидной железы может прогрессировать. В зависимости от выраженности йодного дефицита диффузный зоб (этап I) может формироваться у 10–80% всего населения (табл. 18.6). Отдельные клетки щитовидной железы более чувствительны к стимуляции аутокринными ростовыми факторами, в результате чего получают преимущественный рост. Так формируется узловой и многоузловой эутиреоидный зоб (этап II). На III этапе в активно делящихся тироцитах накапливаются мутации, и клетки приобретают способность автономно, то есть вне регулирующих эффектов ТТГ, продуцировать тиреоидные гормоны. Конечным этапом естественного течения йододефицитного зоба является узловой и многоузловой токсический зоб (этап IV), обычно уже у лиц пожилого возраста.

Таблица 18.6. Этапы естественного течения йододефицитного зоба

Этап	I	II	III	IV
Норма	Диффузный эутиреоидный зоб	Многоузловой (узловой) эутиреоидный зоб (без автономии)	Многоузловой (узловой) эутиреоидный зоб (компенсированная автономия)	Многоузловой (узловой) токсический зоб (декомпенсированная автономия)

Терапия струмы этиотропная, при диффузном эутиреоидном зобе показано назначение калия йодида в дозе около 200 мкг в день, что приводит к уменьшению объема щитовидной железы. Терапия безопасна, отсутствует необходимость в подборе дозы и проведении частых гормональных исследований.

Гипертиреоз

Клинические признаки гипертиреоза сходны с клиническими проявлениями, часто имеющими место у беременных (раздражительность, эмоциональная лабильность, тахикардия, увеличение аппетита), что существенно затрудняет диагностику. Показано, что при рвоте беременных часто отмечается умеренное повышение уровня тиреоидных

гормонов, однако оно редко сопровождается симптомами гипертиреоза. Существует предположение, что важная роль и в развитии рвоты беременных, и в стимуляции щитовидной железы принадлежит ХГЧ. При исследованиях больных с пузырьным заносом и хорионэпителиомой было показано, что биохимический гипертиреоз наблюдается при уровне ХГЧ в сыворотке крови, превышающем 100 000 ЕД, а клинический гипертиреоз — при концентрациях более 300 000 ЕД. Этот синдром в I триместре беременности называется гестационным транзиторным тиреотоксикозом.

Этиология гипертиреоза представлена в табл. 18.7.

Таблица 18.7. Этиология гипертиреоза

Диагноз	Комментарии
Базедова болезнь (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса) Токсический мультиузловой зоб Токсический узловой зоб	Повышение захвата радиоактивного йода щитовидной железой
Метастатический фолликулярный рак Струма яичника	Редко: захват радиоактивного йода опухолью
Латентный гипертиреоз Подострый тиреоидит Послеродовой тиреоидит	Снижение захвата радиоактивного йода щитовидной железой
Гипофизарный гипертиреоз Опухоли, секретирующие гонадотропные гормоны	Высокий уровень ТТГ Высокий уровень ХГЧ

Частота клинически выраженного гипертиреоза при беременности составляет, по данным различных авторов, 0,04–1,4% (в среднем 0,2%), 95% случаев обусловлены диффузным токсическим зобом (Базедовой болезнью).

Базедова болезнь является аутоиммунным заболеванием, при котором образуются стимулирующие щитовидную железу антитела. В целом степень выраженности тиреотоксикоза при беременности уменьшается вследствие снижения тиреостимулирующих антител, что связано с измененным состоянием иммунной системы при беременности.

Степени тяжести диффузного токсического зоба.

- Легкое течение:
 - повышенная нервная возбудимость;
 - потливость;
 - тахикардия до 100 в минуту;
 - похудение с потерей до 15% массы тела (3–5 кг);

- отсутствие глазных симптомов;
- сохранение трудоспособности.
- Средняя степень тяжести:
 - тахикардия до 120 в минуту;
 - похудение с потерей более 20% массы тела (8–10 кг);
 - слабость;
 - гипергидроз;
 - выраженный тремор;
 - повышение систолического АД и снижение диастолического АД;
 - снижение трудоспособности.
- Тяжелая степень:
 - похудение до 50% (кахексия);
 - частота пульса более 120 в минуту;
 - мерцательная аритмия;
 - изменения печени;
 - снижение функции коры надпочечников;
 - нетрудоспособность.

При наличии признаков тиреотоксикоза показана терапия анти-тиреоидными препаратами или β -адреноблокаторами с мониторингом свободного T_4 и ТТГ (свободный T_4 на верхней границе физиологических значений, ТТГ в пределах нормальных значений) с назначением минимальной эффективной дозы, учитывая их выраженное побочное влияние на плод.

Второй частой причиной гипертиреоза при беременности является латентный тиреоидит, представляющий собой, по-видимому, вариант клинического течения тиреоидита Хашимото. Так, по данным некоторых авторов, его частота в послеродовом периоде составляет 5%, что клинически проявляется симптомами гипертиреоза в течение нескольких недель или месяцев с последующими симптомами гипотиреоза, иногда ошибочно расцениваемыми клиницистами как послеродовая депрессия.

Гипотиреоз

Снижение функции щитовидной железы встречается достаточно часто у женщин детородного возраста, хотя тяжелые случаи гипотиреоза редко сочетаются с беременностью. Распространенность гипотиреоза среди беременных составляет около 2%. При отсутствии заместительной терапии гипотиреоз приводит к увеличению частоты невынашивания беременности, мертворождений и ВПР плода, так, частота невынашивания беременности при гипотиреозе достигает 35–50%.

Таблица 18.8. Этиология гипотиреоза

Первичный	Вторичный
Идиопатический аутоиммунный зоб Тиреоидит Хашимото Состояние после хирургического или радиологического лечения Базедовой болезни Внешнее радиоактивное облучение Врожденное отсутствие щитовидной железы Врожденное нарушение синтеза T_4 Выраженный дефицит йода Прием анти тиреоидных препаратов	Опухоли гипофиза или гипоталамуса Кровоизлияния или инфаркты гипофиза Гипоталамическая недостаточность тиреотропин-рилизинг-гормона Гипофизарно-гипоталамические инфилтративные заболевания (например, саркоидоз, гемохроматоз)

Под субклиническим гипотиреозом понимают изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне свободного T_4 , под манифестным гипотиреозом — сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня свободного T_4 .

Гипотиреоз представляет собой клинический синдром с разнообразными этиологическими факторами как вследствие заболеваний щитовидной железы (первичный гипотиреоз), так и вследствие заболеваний гипофиза или гипоталамуса со снижением синтеза ТТГ (вторичный гипотиреоз) (табл. 18.8). Случаи вторичного гипотиреоза практически никогда не сочетаются с беременностью. Наиболее частыми причинами клинического гипотиреоза при беременности являются идиопатический аутоиммунный зоб и тиреоидит Хашимото.

При гипотиреозе показана заместительная терапия тиреоидными гормонами, для проведения контроля за лечением рекомендуется мониторинг свободного T_4 и ТТГ каждые 8–10 нед (с 8 нед беременности). Мониторинг необходим для определения адекватной дозы левотироксина натрия, так как потребность в T_4 во время беременности возрастает на 50–100%, доза левотироксина натрия при этом может достигать 200–300 мкг в сутки. С появлением нового поколения чувствительных методик определения ТТГ средняя доза левотироксина натрия при заместительной терапии уменьшилась до 100–150 мкг в сутки, что позволяет поддерживать уровень ТТГ в пределах 1–2 мЕД/л. Пациентам с гипотиреозом после резекции щитовидной железы требуются более высокие дозы T_4 , чем, например, при тиреоидите Хашимото, так как в последнем случае синтезируются некоторые количества эндогенного T_4 .

В последние годы в зарубежной литературе большое внимание уделяется транзиторному гипотиреозу, что связано с высокой частотой его

распространения — около 5% популяции. Признаками транзиторного субклинического гестационного гипотиреоза являются: повышение ТТГ сыворотки крови в I триместре при нормальном или сниженном уровне свободного T_4 с последующим возвратом этих показателей к нормальным значениям приблизительно к 17-й неделе беременности; отсутствие субъективных жалоб; отсутствие заболеваний щитовидной железы в анамнезе; незначительное увеличение щитовидной железы; повышение уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО); нормальная концентрация ХГЧ сыворотки крови. Причина транзиторного раннего гестационного гипотиреоза в настоящее время остается неизвестной, возможно, он связан с иммунными изменениями при беременности, влияющими на течение предшествующего латентного аутоиммунного тиреоидита.

Тиреоидная патология и невынашивание беременности

У 31% женщин с привычным невынашиванием имеются анти-тиреоидные антитела (анти tiroглобулиновые и АТ-ТПО), а частота преждевременных родов у женщин с бессимптомными аутоиммунными тиреоидными нарушениями составляет 16%. Возможно, что более высокая частота невынашивания у женщин с тиреоидными аутоиммунными нарушениями является прежде всего следствием активации аутоиммунитета, а не следствием нарушения функции щитовидной железы. Однако у беременных с анти-тиреоидными антителами часто снижен функциональный тиреоидный резерв, что проявляется развитием субклинического гипотиреоза на протяжении беременности у 42% женщин с аутоиммунными нарушениями, при этом на ранних сроках функция щитовидной железы не нарушена. В этом случае гипотиреоз является следствием снижения способности щитовидной железы адаптироваться к изменениям тиреоидного обмена, связанным с беременностью.

Развитие субклинического гипотиреоза можно прогнозировать по уровню ТТГ и титру АТ-ТПО в I триместре. Эти показатели являются маркерами, позволяющими выявить женщин группы высокого риска по невынашиванию беременности, которым на всем протяжении беременности необходимы мониторинг функции щитовидной железы и назначение левотироксина натрия в индивидуальных случаях.

У женщин с привычным невынашиванием частота обнаружения органоспецифических анти-тиреоидных антител выше, чем органонеспецифических антител (к фосфолипидам, нуклеотидам и гистонам).

Скрининг на наличие тиреоидных антител (анти tiroглобулиновых и АТ-ТПО) следует проводить в I триместре беременности, так как на протяжении беременности их уровень снижается на 50%.

В последние годы предлагается использовать определение тиреоидсвязывающего глобулина в качестве прогностического фактора исхода беременности при невынашивании. Изменение уровня тиреоидсвязывающего глобулина может быть связано с самопроизвольным прерыванием беременности, так как он косвенно отражает функцию плаценты (синтез эстрогенов). Диагностическая чувствительность определения тиреоидсвязывающего глобулина в группе высокого риска по невынашиванию беременности составляет 80%.

Скрининг гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита

Основной причиной спонтанного гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит. Для постановки диагноза «аутоиммунный тиреоидит» необходимы следующие *признаки*.

- Первичный гипотиреоз.
- Наличие антител к ткани щитовидной железы и УЗ-признаки аутоиммунной патологии.

Распространенность носительства АТ-ТПО достигает среди беременных 10–20%. Однако не всякое повышение уровня антител свидетельствует об аутоиммунном тиреоидите и развитии гипотиреоза. *Диагностические критерии*, при выявлении сочетания которых у беременной целесообразно обсуждение вопроса о превентивной заместительной терапии левотироксином натрия, следующие.

- Повышение уровня АТ-ТПО.
- Увеличение уровня ТТГ на ранних сроках беременности более 2 мЕД/л.
- Увеличение объема щитовидной железы более 18 мл по данным УЗИ.

При выявлении повышенного уровня АТ-ТПО без других признаков аутоиммунного тиреоидита необходима динамическая оценка функции щитовидной железы во время беременности (в каждом триместре). Специфические клинические симптомы чаще всего отсутствуют и при гипотиреозе, даже манифестном, не говоря уже о субклиническом. Поэтому крупные эндокринологические ассоциации предложили проведение скрининга нарушений функции щитовидной железы у всех женщин на ранних сроках беременности, принимая во внимание высокую распространенность носительства АТ-ТПО и гипотиреоза в популяции, а также в силу следующих *причин*.

- Гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии достаточно часто встречаются среди молодых женщин.
- Субклинический, а зачастую манифестный гипотиреоз не имеет специфических клинических проявлений.
- Повышен риск акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе.
- Повышен риск самопроизвольного прерывания беременности у женщин, имеющих высокий уровень АТ-ТПО.
- У женщин-носительниц АТ-ТПО повышен риск прогрессирования гипотиреоза во время беременности.
- У женщин-носительниц АТ-ТПО повышен риск развития послеродовых тиреопатий.

Предлагаемый скрининг базируется на определении уровня ТТГ и АТ-ТПО на ранних сроках беременности. Определение ТТГ и АТ-ТПО рекомендуется проводить как можно раньше, в идеале до 12 нед беременности. Если уровень ТТГ превышает 4 мЕД/л независимо от наличия или отсутствия антител, у пациентки с высокой вероятностью имеется гипотиреоз. Этим женщинам показана терапия левотироксином натрия на протяжении всей беременности. Если уровень ТТГ у носительниц АТ-ТПО составляет менее 2 мЕД/л, назначение левотироксина натрия не показано, но уровень ТТГ необходимо контролировать в каждом триместре беременности. Для женщин, имеющих АТ-ТПО и уровень ТТГ в нормальных пределах, но составляющий 2–4 мЕД/л, необходимо рассматривать вопрос о назначении превентивной терапии левотироксином натрия.

Тиреоидная патология и преэклампсия

Возрастание частоты преэклампсии у женщин с тиреоидными нарушениями не имеет удовлетворительного объяснения. У беременных с преэклампсией часто отмечается биохимический гипотиреоз. При этом в большинстве случаев у этих пациенток снижение свободного T_4 со значительным повышением ТТГ позволило предположить наличие истинного гипотиреоза. Сообщалось о так называемом гестозоподобном синдроме (pre-eclamptic-like syndrome) у беременных с гипотиреозом, поскольку гипотиреоз может клинически проявляться симптомами, сходными с симптомами преэклампсии. Так, гипотиреоз является установленной причиной обратимой АГ у небеременных; нарушение функции щитовидной железы может сочетаться с протеинурией, например у 30% больных аутоиммунным тиреоидитом выявлена протеинурия. Кро-

ме того, протеинурия может приводить к возрастанию экскреции T_4 и тиреоидсвязывающих белков, что усугубляет гипотиреоз. У беременных с диагностированным гипотиреозом лечение гестозоподобного синдрома следует начинать с достижения эутиреоидного состояния, что при выраженной протеинурии может потребовать увеличения дозы левотироксина натрия, а при отсутствии указаний на патологию щитовидной железы у беременной с тяжелой преэклампсией показано исследование тиреоидной функции с последующей ее коррекцией.

Имеются данные, указывающие на избирательное снижение T_3 у беременных с преэклампсией (low T_3 -syndrome — синдром низкого T_3), при котором ингибируется процесс превращения T_4 в T_3 , что биохимически проявляется снижением T_3 и свободного T_3 при нормальных значениях T_4 и свободного T_4 , а клинически может проявляться симптомами гипотиреоза, с учетом гораздо более высокой биологической активности T_3 .

Заболевания щитовидной железы в послеродовом периоде

Частота послеродового тиреоидита составляет 5%. Как указывалось выше, при беременности течение заболеваний, обусловленных иммунными нарушениями, несколько улучшается вследствие смещения равновесия иммунной системы при беременности, однако в послеродовом периоде имеет место обратный эффект. Развитие послеродового тиреоидита, по-видимому, является проявлением этого ребаунд-эффекта. Клиническая картина послеродового тиреоидита характеризуется кратковременным гипертиреозом с последующим транзиторным гипотиреозом и выздоровлением. Однако следует отметить, что у 40% женщин с послеродовым тиреоидитом развивается постоянная тиреоидная недостаточность, а у 1/4 женщин с клиническим выздоровлением после этого заболевания гипотиреоз развивается через 3–4 года. Послеродовой тиреоидит развивается у 50% женщин с наличием антитиреоидных антител, уровень которых достигает максимальных значений к 16–20-й неделе послеродового периода.

Существует взаимосвязь между нарушением функции щитовидной железы и послеродовой депрессией, общая частота которой в течение года после родов составляет 10–20%. Особенно часто депрессивные симптомы возникают у женщин с антитиреоидными антителами. У женщин с антитиреоидными антителами и нарушением функции щитовидной железы депрессивный синдром выражен в большей степени, чем у эутиреоидных антителопозитивных женщин. Скрининг на нали-

чие антитиреоидных антител нужно проводить во время беременности с последующим исследованием функции щитовидной железы в послеродовом периоде у женщин-носителей антитиреоидных антител с целью своевременной коррекции тиреоидной дисфункции (заместительная гормонотерапия). Всех больных с послеродовым тиреоидитом необходимо периодически обследовать, поскольку не менее чем у 20–35% из них развивается постоянный гипотиреоз.

Принципы заместительной терапии гипотиреоза во время беременности

Современные концепции лечения многих заболеваний щитовидной железы, встречающихся в репродуктивном возрасте (Базедова болезнь, рак щитовидной железы), подразумевают удаление всей щитовидной железы и заместительную терапию левотироксином натрия в последующем. *Основные принципы заместительной терапии гипотиреоза во время беременности* сводятся к следующему.

- Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности.
- Во время беременности происходит увеличение потребности в T_4 , что требует увеличения дозы левотироксина натрия (исходная доза около 1,6–1,8 мкг/кг, что составляет 100 мг).
- Сразу после наступления беременности у женщин с компенсированным гипотиреозом дозу левотироксина натрия увеличивают на 50 мкг.
- Контроль уровня ТТГ и свободного T_4 проводят каждые 8–10 нед.
- Адекватной заместительной терапии соответствует поддержание низконормального (менее 2 мЕД/л) уровня ТТГ и высоконормального уровня свободного T_4 .
- При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза левотироксина натрия (2,3 мкг/кг массы тела), без ее постепенного увеличения, принятого для лечения гипотиреоза вне беременности.
- Подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности не отличаются.
- После родов доза левотироксина натрия снижается до обычной заместительной (1,6–1,8 мкг/кг). Принимается утром за 30 мин до завтрака. Поливитамины, содержащие карбонат кальция, лучше принимать днем или вечером, так как карбонат кальция существенно снижает биодоступность левотироксина натрия.

Таблица 18.9. Осложнения некомпенсированного гипотиреоза при беременности

Осложнение	Манифестный гипотиреоз, %	Субклинический гипотиреоз, %
АГ, преэклампсия	22	15
Отслойка плаценты	5	0
СЗРП	16,6	8,7
Внутриутробная гибель	6,6	1,7
Пороки развития	3,3	0
Послеродовое кровотечение	6,6	3,5