

ший терапевтический эффект отмечается при сочетании лучевой терапии с глюкокортикоидами [3].

Хирургическое лечение ЭОП проводят в случае неэффективности консервативной терапии при зутрофе в течение 6 мес. Существуют 3 категории хирургических вмешательств [2]:

1. Операции на веках в связи с поражениями роговицы и (или) ретракцией век.

2. К корригирующим операциям на глазодвигательных мышцах прибегают при наличии диплопии и как следствие косоглазия, псевдоретракции верхнего века, поражениях роговицы, не обусловленных протрузией глазного яблока. Эти вмешательства проводят при отсутствии острого воспаления в мышцах при стабильном состоянии ЭОП в течение 3–6 мес или через 3–6 мес после декомпрессии орбит. Эффективность операции может быть оценена не ранее чем через 4–6 мес.

3. Хирургическую декомпенсацию орбит проводят для устранения сдавления зрительного нерва, а также при значительном экзофтальме. Диагноз компрессии зрительного нерва основывается на наличии значительного утолщения глазных мышц,

определяемого при КТ или МРТ орбит, в сочетании со снижением остроты зрения, изменением полей зрения, увеличением латентного периода вызванных потенциалов, нарушением цветного зрения или отеком диска зрительного нерва. В 15% случаев может отмечаться потеря зрения на один глаз. Компрессия зрительного нерва с нарушением зрительной функции — абсолютное показание к оперативному лечению [3]. На рис. 2 приведен алгоритм диагностики и лечения ЭОП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы: Пособие для врачей / Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Н. П. и др. — М., 1994.
2. Endocrine Ophthalmopathy: Molecular, Immunological and Clinical Aspects / Ed. G. Kahaly. — Basel, 1993.
3. Graves' Ophthalmopathy: Developments in Diagnostic Methods and Therapeutic Procedures / Eds C. R. Pickardt, K. P. Boergen. — Basel, 1989.
4. Vana S. // Thyroid Gland. — 1996. — Vol. 2. — P. 35–38.
5. Weetman A. P. // Autoimmunity. — 1992. — Vol. 12. — P. 215–222.

Поступила 04.02.97

© Ф. Ф. БУРУМКУЛОВА, Г. А. ГЕРАСИМОВ, 1998
УДК 618.3-06:616.441

Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Герасимов

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН В. И. Краснополский) Минздрава РФ, терапевтическое отделение Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В своей практике как эндокринологи, так и акушеры-гинекологи часто встречаются с различными заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) у беременных, что представляет собой значительный клинический и научный интерес как для изучения патологии этих нарушений, так и в плане их лечения.

Как известно, беременность часто ведет к возникновению зоба. Увеличение размеров и объема ЩЖ во время беременности наблюдается вследствие как более интенсивного кровоснабжения ткани ЩЖ, так и увеличения массы ткани ЩЖ. Стимулировать функцию ЩЖ во время беременности могут 3 фактора: возрастание степени связывания тиреоидных гормонов (ТГ) с белками крови, повышение уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в крови беременных и недостаточное снабжение ЩЖ йодом в связи с повышенной экскрецией йода с мочой во время беременности (см. рисунок).

Возрастание связывания ТГ с белками крови. Более 99% циркулирующих в крови ТГ связано с белками плазмы: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тироксинсвязывающим преальбумином и альбумином. Относительное распределение величины связывания ТГ с различными связывающими белками напрямую зависит от степени их сродства и концентрации. 80% ТГ связано с ТСГ. Связанная и неактивная фракции ТГ находятся в равновесии со "свободной" несвязанной фракцией, которая представляет собой лишь небольшую долю всех циркулирующих ТГ: 0,03–0,04% для свободного тироксина (свТ₄) и 0,3–0,5% для свободного трийодтиронина (свТ₃). Однако именно

эта фракция обеспечивает всю метаболическую и биологическую активность ТГ.

При беременности, уже через несколько недель после зачатия сывороточный уровень ТСГ прогрессивно повышается в результате стимуляции значительным количеством эстрогенов, вырабатываемых плацентой. Затем уровень ТСГ достигает плато, которое поддерживается до момента родов. И, напротив, уровень 2 других циркулирующих связывающих белков имеет тенденцию к снижению, главным образом в результате пассивного

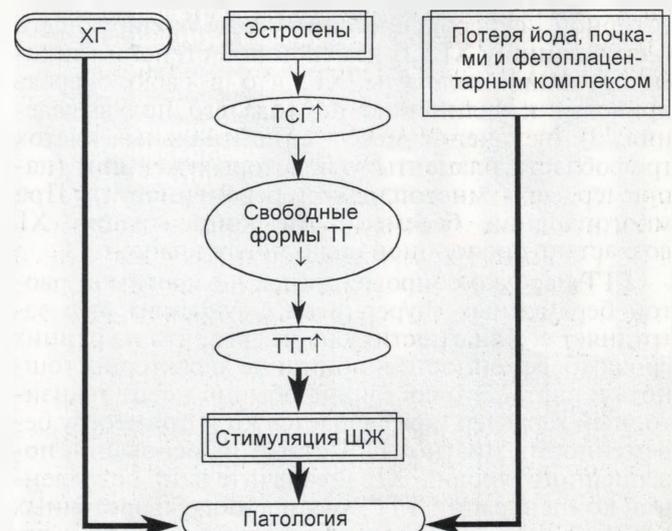


Схема стимуляции ЩЖ при беременности

разведения вследствие увеличенного сосудистого пула (кровенного депо).

Результатом повышения при беременности продукции ТСГ является повышение общего уровня ТГ. Уровни общих T_4 (об T_4) и T_3 (об T_3) значительно повышаются в течение первой половины беременности и достигают плато к 20-й неделе, оставаясь в дальнейшем на том же уровне. Транзиторное снижение количества св T_4 и св T_3 по принципу обратной связи стимулирует высвобождение тиреотропного гормона (ТТГ) и восстановление гомеостаза уровня свободных форм ТГ.

Адекватное поддержание тиреоидного гомеостаза нарушено примерно у 1/3 беременных женщин, что приводит к развитию состояния относительной гипотироксинемии.

Стимуляция функции ЩЖ во время беременности ХГ. ХГ секретируется плацентой только у приматов. Он вырабатывается в больших количествах синцитиотрофобластом плаценты, особенно в первой четверти беременности. Важнейшая функция ХГ — стимуляция стероидогенеза сначала в желтом теле, затем в плаценте.

Значение ХГ для стимуляции ЩЖ женщин во время беременности не до конца изучено. Известно, что существует корреляция между подавлением секреции ТТГ и повышением концентрации ХГ, а также между уровнем ХГ и уровнем св T_4 . ХГ способен оказывать прямое стимулирующее действие на ЩЖ матери (причем это влияние наиболее выражено в конце I триместра беременности) благодаря молекулярному сходству ХГ с ТТГ. Действуя на ранних сроках беременности как слабый "аналог" ТТГ, ХГ ответствен за небольшое повышение сывороточных уровней св T_4 и св T_3 и как следствие за снижение сывороточного уровня ТТГ. У подавляющего большинства здоровых беременных стимуляторный эффект ХГ на ЩЖ является коротким и незначительным. Однако у 1—2% всех беременных во время I триместра беременности отмечается снижение концентрации ТТГ и повышение уровня св T_3 , что сопровождается клиникой тиреотоксикоза. Этот синдром получил название "гестационный транзиторный тиреотоксикоз" (ГТТ).

Возможными причинами повышения уровня ХГ и развития ГТТ могут быть следующие: 1) несбалансированная продукция ХГ вследствие транзиторной суперэкспрессии гена, кодирующего β -субъединицу ХГ; 2) изменения в степени гликозилирования молекулы ХГ, что в свою очередь приводит к удлинению периода его полувыведения; 3) увеличение массы синцитиальных клеток трофобласта плаценты у некоторых женщин (например, при многоплодной беременности). При многоплодной беременности концентрация ХГ возрастает пропорционально числу плацент.

ГТТ нередко сопровождается неукротимой рвотой беременных (*hyperemesis gravidatum*), что затрудняет его диагностику из-за того, что на ранних сроках беременности в принципе характерны тошнота и рвота. Это состояние обычно носит транзиторный характер и разрешается ко II триместру беременности. Диагноз ГТТ ставят на основании повышенного уровня ХГ, незначительно подавленной концентрации ТТГ, увеличения сывороточных уровней св T_4 и св T_3 до показателей, характерных для гипертиреоза. Лечение тиреостатиками ГТТ не показано; при выраженных клинических симпто-

мах достаточно только короткого курса β -адреноблокаторов.

Таким образом, клиницистам важно знать, что симптоматика тиреотоксикоза при беременности имеет специфические отличия и может являться следствием не только аутоиммунного процесса в ЩЖ, но и гормональных изменений, присущих собственно беременности.

Понижение доступности йода при одновременном повышении потребности в нем при беременности. Повышение потребности в йоде во время беременности связано с двумя факторами. С одной стороны, при беременности наблюдается дополнительная потеря йода из организма матери за счет усиленного почечного клиренса йодида, с другой — потеря йодида во второй половине беременности усиливается из-за того, что часть материнского пула неорганического йодида потребляется фетоплацентарным комплексом и идет на синтез ТГ ЩЖ плода.

Для женщин, проживающих в странах с достаточным уровнем потребления йода (таких, как Япония, США или Скандинавия), потеря йода во время беременности не имеет существенного значения, поскольку суточное потребление йода составляет больше 150—200 мкг/сут и остается удовлетворительным в течение всей беременности.

В то же время в регионах с умеренной и тяжелой степенью йодного дефицита в биосфере, к которым относится подавляющая часть территории России, пониженное потребление йода (менее 100 мкг/сут) является довольно жестким фактором стимуляции ЩЖ во время беременности.

Риск развития заболевания ЩЖ во время беременности выше у женщин с наличием в анамнезе зоба (диффузного или узлового), причем количество и размер узлов могут увеличиваться во время беременности. Повторная беременность приводит к дальнейшему увеличению размеров ЩЖ и усилению узлообразования.

В 1989 г. D. Gliwoeg и соавт. предложили гипотезу, согласно которой усиленная тиреоидная стимуляция во время беременности может вести к образованию диффузного нетоксического зоба (ДНЗ), а беременность представляет собой один из факторов, вызывающих патологические изменения в ЩЖ.

В клинической практике для выявления повышенной тиреоидной стимуляции во время беременности было предложено использовать следующие биохимические показатели.

— Наличие относительной гипотироксинемии, наблюдаемой примерно у 1/3 всех беременных. Для ее диагностики рекомендуются определенные отношения T_4 /ТСГ.

— Увеличение секреции T_3 , проявляющееся в повышении отношения T_3 / T_4 более 0,025 и отражающее стимуляцию ЩЖ в условиях йодного дефицита.

— Изменение концентрации ТТГ в крови. После начальной фазы подавления уровня ТТГ вследствие высокой секреции ХГ в конце I триместра беременности уровень ТТГ прогрессивно повышается и его концентрация к моменту родов удваивается по отношению к исходной. Повышение уровня ТТГ обычно остается в пределах нормы (≤ 4 мЕД/л).

— Изменение концентрации тиреоглобулина (Тг) в сыворотке крови. Сывороточный уровень Тг представляет собой чувствительный индикатор

стимуляции ЩЖ, который часто повышается во время беременности: его увеличение наблюдается уже в I триместре, однако наиболее явно выражено в III триместре и к моменту родов. К моменту родов 60% беременных имеют повышенный уровень Тг в крови.

Увеличение концентрации Тг коррелирует с другими показателями тиреоидной стимуляции, такими как небольшое повышение уровня ТТГ и увеличение отношения T_3/T_4 более 0,025. Наличие корреляции между уровнем Тг и объемом ЩЖ (по данным ультразвукового исследования — УЗИ) подтверждает, что уровень Тг в крови представляет собой достаточно надежный биохимический маркер зобогенного действия беременности.

Недостаточное потребление йода во время беременности оказывает отрицательное влияние на ЩЖ плода и в дальнейшем на интеллектуальное и физическое развитие ребенка. Как известно, ЩЖ плода приобретает способность концентрировать йод и синтезировать йодтиронины на 10—12-й неделе внутриутробного развития. Средние показатели концентрации $свT_4$, $обT_4$ и ТСГ достигают уровня, характерного для взрослых, примерно на 36-й неделе беременности.

Вопрос о проницаемости плаценты для ТГ длительное время остается дискуссионным. В настоящее время предполагается, что ЩЖ матери и плода регулируются автономно, однако не независимо друг от друга. По-видимому, трансплацентарный переход ТГ из организма матери к плоду наблюдается только на ранней стадии внутриутробного развития.

Кроме того, активность ЩЖ плода полностью зависит от поступления йода из материнского организма. В результате как недостаточного поступления йода в организм матери, так и низкого собственного интратиреоидного запаса йода происходит стимуляция ЩЖ плода, что находит отражение в значительном повышении (по сравнению с аналогичными показателями матери) уровней неонатального ТТГ и Тг, а также развития зоба у плода. Развитие гипотиреоза во внутриутробном и неонатальном периодах может привести к необратимому снижению умственного развития ребенка вплоть до эндемического кретинизма.

Для лечения ДНЗ при беременности в регионах с недостаточным потреблением йода целесообразно рекомендовать прием йода из расчета 150—250 мкг/сут. Для этого можно использовать имеющийся в аптечной сети препарат "Антиструмин" (1000 мкг калия йодида в 1 таблетке) по 1 таблетке 1—2 раза в неделю.

Другим препаратом йода являются таблетки "Калия йодид-200", выпускаемые фирмой "Берлин-Хеми". Их надо принимать ежедневно. Альтернативой могут служить импортные поливитамины, содержащие суточную дозу йода (150 мкг). Как правило, этих назначений будет достаточно, чтобы предотвратить дальнейший рост зоба и даже достигнуть уменьшения его объема.

При наличии большого зоба до беременности или при его быстром росте в начале беременности оправдано назначение комбинации йода и тиреоидных гормонов: либо препарат "Тиреокомб", содержащий 70 мкг T_4 , 10 мкг T_3 и 150 мкг йода, либо 50—100 мкг T_4 ежедневно и дополнительно 1 таблетку антиструмина 2—3 раза в неделю. Это позволяет быстро и эффективно восстановить нор-

мальную функцию ЩЖ матери и предупредить зобогенный эффект беременности.

Развитие гипертиреоза во время беременности встречается относительно редко и наблюдается у 0,05—3% беременных женщин. В большинстве случаев его причиной является диффузный токсический зоб (ДТЗ), во время как токсическая аденома или многоузловой токсический зоб встречаются гораздо реже.

Основная сложность диагностики тиреотоксикоза при беременности заключается в том, что многие клинические симптомы и признаки тиреотоксикоза могут маскироваться проявлениями нормально протекающей беременности (тахикардией, слабостью, раздражительностью, вегетативными расстройствами и др.).

Диагноз ДТЗ должен быть подтвержден данными анамнеза, УЗИ ЩЖ, а также исследованием уровней ТТГ, $свT_3$ и особенно $свT_4$ в крови.

Типичной ошибкой интерпретации результатов исследования гормональной функции у беременных можно считать определение уровней $обT_4$ и $обT_3$ в крови. Как было сказано выше, увеличение связывающей способности белков плазмы и тканей во время беременности приводит к повышению уровней $обT_4$ и $обT_3$, что не отражает истинного функционального состояния ЩЖ.

Для лечения ДТЗ у беременных во всех странах предпочтение отдается тиреостатическим препаратам (мерказолил, метимазол, пропилтиоурацил). Хирургическое лечение рекомендуется только в исключительных случаях, таких как выраженные побочные эффекты, зоб очень большого размера, подозрение на малигнизацию или необходимость использовать высокие дозы тиреостатиков для поддержания эутиреоза у матери. Оптимальным сроком для проведения субтотальной резекции ЩЖ считается II триместр беременности. Назначение йодидов во время беременности противопоказано из-за риска развития гипотиреоза у плода и зоба вследствие эффекта Вольфа—Чайкова.

Каких же принципов следует придерживаться при лечении беременной с ДТЗ?

1. Выбор конкретного тиреостатика определяется как личным опытом врача, так и доступностью того или иного препарата. В нашей стране для лечения ДТЗ на фоне беременности чаще применяют мерказолил (1-метил-2-меркаптоимидазол) или его аналог (метимазол, тиамазол). За рубежом в аналогичной ситуации предпочтение отдается пропилтиоурацилу (6-пропил-2-тиоурацил). В настоящее время в России зарегистрирован и стал доступен препарат этой группы под названием "Пропицил" (фирма "Кали-Хеми").

Частота побочных эффектов терапии одинакова для пропилтиоурацила и мерказолила. Оба препарата проникают через плаценту, и чрезмерные их дозы могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба во внутриутробном и неонатальном периодах.

Назначение пропилтиоурацила при беременности тем не менее имеет ряд преимуществ. Во-первых, кинетика пропилтиоурацила не меняется при беременности, во-вторых, период полувыведения пропилтиоурацила из крови не зависит от наличия печеночной или почечной недостаточности, в-третьих, пропилтиоурацил в большей степени по сравнению с мерказолилом связывается с белками и обладает ограниченной липофильностью, что затрудняет его проникновение через биологические

мембраны, такие как плацента и эпителий молочной железы.

2. Клиническое улучшение при лечении тионамидами проявляется уже к концу 1-й недели терапии, а эутиреоз достигается через 4—6 нед. В результате хорошо известного иммуносупрессивного действия беременности, проявляющегося повышением числа Т-супрессоров и снижением количества Т-хелперов, ДТЗ при беременности имеет тенденцию к спонтанной ремиссии. Знание этой особенности течения тиреотоксикоза при беременности позволяет контролировать функцию ЩЖ матери с помощью относительно низких начальных, так и поддерживающих доз тиреостатиков. Препараты необходимо назначать в минимальной возможной начальной дозировке (не выше, чем 10—15 мг мерказолила или 100 мг пропилтиоурацила в сутки) с переходом на поддерживающую дозу (2,5 мг/сут для мерказолила и 50 мг/сут для пропилтиоурацила).

3. Лечение по методу "блокируй и замещай" высокими дозами тионамидов в сочетании с заместительной терапией T_4 при беременности противопоказано. При данном режиме терапии T_4 обеспечивает сохранение эутиреоза только у матери, в то же время это может вызвать гипотиреоз у плода, так как высокие дозы тиреостатиков в противоположность T_4 легко проходят через плаценту.

4. Использование β -адренергических антагонистов при беременности, осложнившейся развитием тиреотоксикоза, нежелательно, так как они могут вызвать уменьшение массы плаценты, задержку внутриутробного развития плода, постнатальную брадикардию и гипогликемию, а также ослабить реакцию на гипоксию. β -блокаторы могут быть использованы только на короткий период для подготовки к оперативному лечению или при развитии тиреотоксического криза.

5. Оптимальным методом контроля эффективности лечения тиреотоксикоза при беременности является определение концентрации $свT_3$ и $свT_4$ в крови. Уровни $свT_4$ и $свT_3$ в сыворотке крови матери при лечении тиреостатиками следует поддерживать на верхней границе нормы во избежание гипотиреоза у плода.

Вследствие физиологических изменений секреции ТТГ во время различных фаз беременности уровень ТТГ в крови не является надежным критерием для суждения об адекватности лечения. Вместе с тем очень высокий уровень ТТГ указывает на развитие медикаментозного гипотиреоза и требует немедленной отмены или снижения дозы тионамидов. Рекомендуются рядом авторов ультразвуковое определение размеров ЩЖ плода и исследование уровня ТТГ, T_3 , T_4 в крови плода, к сожалению, доступны только небольшому кругу высокоспециализированных медицинских учреждений и пока не могут широко применяться.

6. При наличии стойкой компенсации в последние месяцы беременности тиреостатические препараты могут быть отменены. В то же время следует помнить о частом рецидиве тиреотоксикоза в послеродовом периоде.

7. При лактации тионамиды могут проникать в грудное молоко, причем мерказолил в большей степени, чем пропилтиоурацил. Однако, по существующим данным, низкие дозы тионамидов (до 15 мг мерказолила и 150 мг пропилтиоурацила),

принимаемые женщиной во время кормления грудью, по-видимому, не влияют на функцию ЩЖ ребенка.

Почему так важно лечить тиреотоксикоз на фоне беременности?

Заболевание беременных тиреотоксикозом повышает риск рождения мертвого ребенка, наступления преждевременных родов или развития преэклампсии. Также отмечается повышение частоты неонатальной смертности и вероятности рождения ребенка с дефицитом массы тела. Декомпенсированный тиреотоксикоз может вызвать и усугубить сердечно-сосудистую недостаточность у матери, а также способствовать развитию тиреотоксического криза во время родовых схваток и потуг.

Следует отметить, что вышеперечисленные осложнения чаще наблюдаются при развитии тиреотоксикоза во время беременности, чем в случае наступления беременности у женщин с ранее леченым ДТЗ. Несомненно, что адекватный контроль и лечение тиреотоксикоза у матери являются главным фактором улучшения прогноза беременности и родов.

У детей, рожденных от матерей с декомпенсированным ДТЗ, отмечено повышение риска врожденных пороков развития и других фетальных нарушений (6%). В то же время у детей, чьи матери во время беременности находились в состоянии медикаментозного эутиреоза на фоне лечения метимазолом, частота фетальных нарушений аналогична таковой среди детей здоровых эутиреоидных матерей (< 1%).

В литературе отсутствуют сведения о тератогенных воздействиях пропилтиоурацила, тогда как прием метимазола крайне редко сопровождается врожденным нарушением развития кожи (aplasia cutis). Исследования интеллектуального развития детей, подвергшихся воздействию тиреостатиков во время внутриутробного развития, также не выявили отклонения от нормальных показателей.

Все эти данные подтверждают, что нелеченый тиреотоксикоз у матери может быть причиной врожденных пороков развития плода и других осложнений беременности и что преимущества лечения тиреостатиками превышают какие-либо возможные тератогенные эффекты, связанные с этим препаратами.

У детей, матери которых во время беременности страдали аутоиммунным тиреотоксикозом, может развиваться фетальный или неонатальный гипертиреоз.

Внутриутробный тиреотоксикоз развивается тогда, когда функция зрелой ЩЖ плода стимулируется большим количеством иммуноглобулинов в крови матери. Это состояние может развиваться только примерно после 25-й недели беременности. Фетальный тиреотоксикоз можно установить измерением частоты сердечных сокращений (выше 160 в минуту), определением уровня ТТГ или интегрального уровня ТГ, полученных методом амниоцентеза или кордоцентеза, а также УЗИ, позволяющим установить наличие зоба у плода. В основе лечения фетального тиреотоксикоза лежит своевременное назначение тиреостатической терапии матери, причем частота сердечных сокращений плода на фоне лечения должна находиться в пределах 140 ударов в минуту.

Патогенетической причиной развития неонатального гипертиреоза, который, как правило, длится 2—3 мес, может являться трансплацентар-

ный пассаж стимулирующих ЩЖ иммуноглобулинов. Клиническими симптомами неонатального тиреотоксикоза являются тахикардия, гиперчувствительность, задержка роста, увеличение костного возраста, зоб (не всегда), преждевременный краниостеноз, повышенная смертность и заболеваемость.

Неонатальный гипертиреоз требует как можно более раннего и активного лечения тионамидами. Новорожденным назначают метимазол (0,5—1 мг/кг массы тела в день) или пропилтиоурацил (5—10 мг/кг массы тела в день) в 3 приема. Возможно назначение пропранолола для урежения частоты сердечных сокращений и снижения катехоламиновой активности. При тяжелом заболевании можно давать насыщенный раствор йодида (1 капля раствора в день на протяжении не более 3 нед) для ингибирования высвобождения ранее синтезированных ТГ.

В тяжелых случаях необходимо добавление глюкокортикоидов, которые, помимо общего воздействия, также обладают способностью блокировать конверсию T_4 в T_3 .

Причинами первичного гипотиреоза у беременных женщин наиболее часто являются хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и состояние после резекции ЩЖ по поводу ДТЗ и разных форм зоба. Гипотиреоз вследствие АИТ в большинстве случаев выявляется и компенсируется до наступления беременности, однако иногда его дебют совпадает с беременностью.

С целью выявления АИТ во время беременности необходимо в ранние сроки обследовать беременных с подозрением на дисфункцию ЩЖ на наличие в сыворотке крови антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

Как уже описывалось ранее, вследствие иммуносупрессивного действия беременности ранее диагностированный АИТ может иметь тенденцию к ремиссии во время беременности с рецидивом в послеродовом периоде.

Наиболее типичными симптомами гипотиреоза при беременности являются слабость, повышенная сухость кожи, быстрая утомляемость и запоры, однако следует помнить, что эти симптомы могут быть также проявлениями самой беременности в отсутствие понижения функции ЩЖ. Диагноз гипотиреоза при беременности ставят на основании снижения уровня св T_4 и повышения концентрации ТТГ в сыворотке крови.

Подбор адекватной дозы T_4 проводят под контролем уровня ТТГ и св T_4 в сыворотке крови (100—150 мкг T_4 в сутки). До недавнего времени считалось, что беременные женщины с ранее леченным гипотиреозом не нуждаются в повышении дозы T_4 на основании того, что повышенная потребность в гормонах ЩЖ компенсируется увеличением их концентрации в сыворотке крови и уменьшением метаболической конверсии T_4 . Однако в настоящее время стало ясно, что женщинам, болеющим гипотиреозом и получающим заместительную терапию T_4 , нередко во время беременности необходимо увеличивать дозу T_4 .

Вероятными причинами повышения потребности в ТГ во время беременности могут быть как повышение массы тела с увеличением срока беременности, так и адаптационная регуляция оси гипоталамус—гипофиз—ЩЖ, а также возможные

изменения периферического метаболизма T_4 из-за наличия фето-плацентарного комплекса.

Неадекватное лечение материнского гипотиреоза может привести к таким осложнениям беременности, как анемия, преэклампсия, отслойка плаценты, послеродовые кровотечения и нарушения функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, у плода и новорожденного с врожденным гипотиреозом трансплацентарный пассаж материнского T_4 на ранних стадиях беременности может играть критическую роль в нормальном развитии мозга.

Блокирующие антитела к рецепторам ТТГ, переходящие через плаценту к плоду, могут вызывать фетальный и неонатальный гипотиреоз (по аналогии с фетальным и неонатальным гипертиреозом). Важно отметить, что у детей матерей, болеющих гипотиреозом с присутствием антител, блокирующих рецептор ТТГ, имеется повышенный риск заболеть внутриутробным или послеродовым гипотиреозом даже при достижении эутиреоидного состояния матери после проведения заместительной терапии T_4 .

Фетальный гипотиреоз сопровождается внутриутробным замедлением роста, брадикардией, запоздалым развитием ядер окостенения, а также нарушением процессов развития центральной нервной системы плода.

Неонатальный гипотиреоз обычно длится в течение 1—4 мес (период полувыведения материнских антител из крови ребенка в среднем составляет 3 нед). Наиболее типичными признаками гипотиреоза в ранний постнатальный период являются переносенная беременность (гестационный возраст > 42 нед), большая масса тела при рождении (> 4 кг), макроглоссия, периферический цианоз и отеки, затруднение дыхания, низкий грубый голос при плаче и крике. Диаметр затылочного родничка превышает 5 мм, период желтухи удлиняется (> 3 дней). В дальнейшем могут отмечаться сонливость, снижение аппетита, пониженная активность, гипотермия, сухость и бледность кожных покровов.

Другими причинами транзиторного гипотиреоза могут быть функциональная незрелость гипоталамо-гипофизарной системы у недоношенных детей, а также тяжелый йодный дефицит у матери во время беременности и назначение высоких доз тиреостатиков по поводу ДТЗ. Доказанная роль ТТГ в развитии плода, а также влияние ТГ на рост и развитие в неонатальном периоде (особенно в течение 1-го года жизни) обуславливают необходимость проведения скрининга на врожденный (в том числе и транзиторный) гипотиреоз.

Транзиторная гипотироксинемия в большинстве случаев проходит самостоятельно при исчезновении причины, ее вызвавшей. В ряде случаев показано назначение новорожденному T_4 в дозе 10—15 мкг/кг массы тела в день коротким курсом (3—4 нед).

В послеродовом периоде у 4—16,7% женщин с отсутствием в анамнезе заболеваний ЩЖ может развиться послеродовой тиреоидит (ПТ). Этиология этого заболевания до сих пор до конца неясна. Выявленная взаимосвязь между ПТ и выявлением аутоантител к ткани ЩЖ (к тиреоидной пероксидазе и микросомальным антигенам), наличием определенных HLA-маркеров и лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ позволяет рассматривать ПТ как разновидность АИТ.

В течение ПТ отмечается определенная фазовость. После необязательной фазы деструктивного гипертиреоза, протекающей в виде безболевого асимптомного тиреоидита (1—4-й месяц послеродового периода), примерно в 23% случаев наступает фаза стойкого гипотиреоза (5—7-й месяц послеродового периода).

Клинические проявления гипотиреоза при ПТ обычно типичны (слабость, сухость кожи, склонность к запорам и т. д.). При сканировании ЩЖ отмечается пониженное поглощение радиоактивного изотопа йода. Для ультразвуковой картины ПТ характерны диффузное или мультифокальное снижение эхогенности ЩЖ и структурные изменения, характерные для лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и нарушения тиреоидной морфологии.

При развитии стойкого гипотиреоза назначается заместительная терапия T_4 по обычной схеме.

В настоящее время исследуется взаимосвязь между наличием в послеродовом периоде повышенного титра антител к ткани ЩЖ и послеродовой депрессией. Предполагается, что эти антитела могут модулировать функцию нейротрансмиттеров, а также воздействовать на цитокиновые рецепторы мозга.

В заключение хотелось бы отметить, что своевременное и адекватное лечение заболеваний ЩЖ у беременных женщин способствует как нормальному течению беременности, так и правильному физическому и интеллектуальному развитию ребенка.

- Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 1. — С. 30—34.
- Петеркова В. А., Безлепкина О. Б., Алексеева Р. М. Скрининг программа ранней диагностики и лечения врожденного гипотиреоза у детей: Метод. рекомендации. — М., 1996.
- Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М., 1994.
- Chiovato L., Santini F., Pinchere A. // Thyroid int. — 1995. — N 2. — P. 1—24.
- Glinoe D., De Nayer P., Bourdoux P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71. — P. 276—287.
- Glinoe D. // Thyroid int. — 1994. — N 5. — P. 1—16.
- Kaplan M. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 147—152.
- Kimura M., Amino N., Tamaki H. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 38. — P. 345—350.
- Klein R., Hadow J., Fauxt J. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 41—46.
- Lazarus J. // Thyroid int. — 1996. — N 5. — P. 1—12.
- Mandel S., Larsen P., Seely E. et al. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P. 91—96.
- McKenzie J., Zakarija M. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 155—159.
- Noia G., De Santis M., Tocci A. // Fetal Diagn. Ther. — 1992. — Vol. 7. — P. 138—143.
- Orgiazzi J. // Thyroid int. — 1996. — N 3. — P. 1—20.
- Pop V., De Rooy H., Vader H. et al. // Acta endocrinol. — 1993. — Vol. 129. — P. 26—30.
- Thrope-Beeston J., Nicolaidis K., Mac Gregor A. // Thyroid. — 1992. — Vol. 2. — P. 207—217.

Поступила 29.05.97

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.154:577.175.3281-008.61-078.33

А. А. Булатов, Е. Е. Макаровская, Е. И. Марова

СВЯЗЫВАНИЕ ПРОЛАКТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Изучали связывание пролактина (ПРЛ), меченного ^{125}I , в сыворотках крови женщин с различными формами гиперпролактинемии. В результате исследования установлено, что часть (24%) женщин с идиопатической гиперпролактинемией имеют в крови антипролактиновые аутоантитела. В отличие от идиопатической гиперпролактинемии при физиологической гиперпролактинемии у беременных женщин, а также при гиперпролактинемии опухолевого генеза присутствия в крови аутоантител к ПРЛ не обнаружено. Полученные данные указывают на то, что одной из причин идиопатической гиперпролактинемии может быть присутствие в циркулирующей крови антипролактиновых аутоантител. Результаты исследования свидетельствуют также о том, что преобладание в крови высокомолекулярной формы иммунореактивного ПРЛ может быть обусловлено связыванием значительного количества мономеров ПРЛ с антипролактиновыми аутоантителами.

Binding of ^{125}I -labeled prolactin in the sera of women with different forms of hyperprolactinemia was studied. Antiprolactin autoantibodies were detected in the blood of 24% of women with idiopathic hyperprolactinemia. In contrast to idiopathic hyperprolactinemia, there were no autoantibodies to prolactin in pregnant women with physiological hyperprolactinemia and in hyperprolactinemia of tumor origin. These data indicate that the presence of these antibodies in circulating blood can be one cause of idiopathic hyperprolactinemia. Moreover, the prevalence of high-molecular form of immunoreactive prolactin in the blood can be due to binding of an appreciable amount of prolactin monomer to antiprolactin autoantibodies.

Гиперпролактинемия может быть обусловлена многими причинами, среди них опухоли гипофиза, длительный прием препаратов, стимулирующих секрецию пролактина (ПРЛ), гипотиреоз и др. Значительное место в этом ряду занимает идиопатическая гиперпролактинемия, непосредственные

причины возникновения которой установить не удается. Вероятнее всего, идиопатическая гиперпролактинемия гетерогенна и включает разные по происхождению и характеру развития состояния.

Несколько лет назад в сыворотке крови отдельных больных с идиопатической гиперпролактине-