

© В. В. ФАДЕЕВ, С. В. ЛЕСНИКОВА, 2003

УДК 618.3-06:616.441-092:612.017.1

В. В. Фадеев, С. В. Лесникова

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАМН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

В последние годы вопроам функционирования щитовидной железы (ЩЖ) во время беременности, адаптации ее в условиях йодного дефицита было посвящено большое количество зарубежных и отечественных публикаций и исследований. В настоящее время носительство беременными женщинами антител к ткани ЩЖ (АТ-ЩЖ) стало привлекать все большее внимание эндокринологов, акушеров-гинекологов и педиатров, поскольку многие исследования показали, что этот феномен ассоциирован с такими неблагоприятными осложнениями, как нарушение функции ЩЖ во время беременности и после родов, повышение риска невынашивания беременности, развития антифосфолипидного синдрома, а также, что наиболее важно, нарушения развития детей, рожденных этими женщинами. Актуальной проблемой является решение вопроса о назначении индивидуальной йодной профилактики женщинам с АТ-ЩЖ. С одной стороны, проживая в йоддефицитном регионе, они имеют высокий риск развития йоддефицитной патологии, с другой, по мнению ряда исследователей, активное назначение препаратов йода на фоне носительства АТ-ЩЖ может спровоцировать прогрессирование аутоиммунной патологии ЩЖ. Таким образом, особого внимания заслуживает рассмотрение следующих вопросов:

1. АТ-ЩЖ и нарушение функции ЩЖ во время беременности.
2. Невынашивание беременности у женщин с АТ-ЩЖ.
3. Аутоиммунные тиреопатии и развитие новорожденных.
4. Послеродовые аутоиммунные тиреопатии (ПАТ).
5. Аутоиммунные тиреопатии и йодная профилактика во время беременности.
6. Скрининг аутоиммунных тиреопатий во время беременности.

АТ-ЩЖ, как известно, могут обнаруживаться у абсолютно здоровых людей, при этом в 5–10 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность носительства классических АТ-ЩЖ (к тиреоглобулину-АТ-ТГ-и пероксидазе тироцитов -АТ-ТПО) достигает 5–10% [10, 19]. Под носительством АТ-ЩЖ мы понимаем выявление последних на фоне нормальной функции и структуры ЩЖ. У женщин старшей возрастной группы распространенность носительства АТ-ЩЖ может достигать 26% и более [64]. Как уже неоднократно отмечали [4], единственным риском, который несет носительство АТ-ЩЖ вне беременности, является риск развития гипотиреоза. По данным Викгемского исследования, для женщин—носительниц АТ-ЩЖ он не превы-

шает 2,1% в год [64]. На основании результатов ряда крупных зарубежных работ, которые ниже будут рассмотрены более подробно, было показано, что во время беременности носительство АТ-ЩЖ несет повышенный риск нарушения функции ЩЖ, развития послеродового тиреоидита, самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности.

Антитиреоидные антитела и нарушение функции ЩЖ во время беременности

По данным ряда популяционных исследований было показано, что 2,2–2,5% всех беременных могут иметь недиагностированный субклинический гипотиреоз, тогда как манифестный гипотиреоз встречается у 0,3% беременных [18, 30]. В работе К. Камидо [28] распространенность транзитного субклинического гипотиреоза среди 9453 беременных женщин в Японии составила 0,19%. Манифестный гипотиреоз очень часто приводит к бесплодию, а если женщина с гипотиреозом беременеет, у нее имеется повышенный риск различных акушерских осложнений (табл. 1).

Гипотиреоз у беременной женщины, как будет показано ниже, может приводить к тяжелым психоневрологическим нарушениям у плода, в первую очередь на ранних сроках беременности, когда ЩЖ плода еще не функционирует [55]. Именно эти данные и легли в основу рекомендации о проведении скринингового исследования функции ЩЖ на ранних сроках беременности. Наряду с этим было предложено исследование уровня АТ-ТПО. Что же послужило основанием для этого?

В 90-х годах было показано, что беременные женщины с высокими уровнями АТ-ТПО являются группой риска по развитию субклинического гипотиреоза [61]. В дальнейшем важным результатом исследования D. Glinoe и соавт. [17] стала возможность предсказать прогрессирование аутоиммунных тиреопатий в сторону развития гипотиреоза на основании уровня ТТГ и АТ-ЩЖ в I триместре беременности. В работе D. Glinoe и соавт. [17] было

Таблица 1
Осложнения гипотиреоза (в %) при беременности [11, 40, 46]

Осложнение	Манифестный гипотиреоз	Субклинический гипотиреоз
Гипертензия, преэклампсия	22	15
Отслойка плаценты	5	0
Низкая масса тела плода	16,6	8,7
Внутриутробная гибель	6,6	1,7
Пороки развития	3,3	0
Послеродовое кровотечение	6,6	3,5

обследовано 1600 женщин; у 6,5% из них были выявлены АТ-ТПО, при этом у 5,2% ($n = 87$) на фоне эутиреоза. При динамическом исследовании во время беременности функции ЩЖ у женщин с эутиреозом и повышенными уровнями АТ-ЩЖ выяснилось, что к концу беременности у 40% из них уровень ТТГ превысил 3 мМЕ/л, а у 16% — 4 мМЕ/л. Аналогичным образом в группе женщин с АТ-ЩЖ к концу беременности определялся более низкий уровень свободного T_4 , чем в контрольной группе.

По данным исследования, проведенного J. Lazarus и соавт. [37], нарушение функции ЩЖ на ранних сроках беременности наблюдалось у 20,1% женщин с АТ-ТПО по сравнению с 6,8% женщин без АТ-ТПО. По данным R. Klein и соавт. [30], в 58% случаев субклинического и в 90% случаев манифестного гипотиреоза отмечались повышенные уровни АТ-ЩЖ по сравнению с 11% в контрольной группе.

В дополнение к уже сказанному выше было показано (табл. 2), что значительно более высокий риск развития субклинических нарушений функции ЩЖ имеют женщины с АТ-ЩЖ, чем женщины без АТ-ЩЖ. Так, в исследовании F. Mesacci и соавт. [45], в которое были включены женщины, имевшие в анамнезе привычное невынашивание, мертворождение или преэклампсию, было показано, что значительно более высокий риск развития субклинических нарушений функций ЩЖ в этих группах имеют женщины с АТ-ЩЖ (53,8%), чем женщины без АТ-ЩЖ (16,2%). Уровень ТТГ был существенно выше у женщин с патологией беременности в анамнезе.

С чем же связан повышенный риск развития гипотиреоза у женщин, которые до беременности были лишь носительницами АТ-ЩЖ? По данным многочисленных исследований, во время беременности ЩЖ оказывается под воздействием комплекса мощных стимулирующих физиологических факторов (хорионический гонадотропин, тироксинсвязывающий глобулин, изменение плацентарного метаболизма тиреоидных гормонов и др.) [2]. Биологический смысл такой гиперстимуляции ЩЖ, вероятно, состоит в том, что увеличение продукции тиреоидных гормонов примерно на 30—50%, которое происходит в норме, необходимо для адекватного развития плода, особенно на ранних

сроках беременности, когда у него еще не функционирует ЩЖ.

Снижение функциональной активности ЩЖ во время беременности было хорошо продемонстрировано при действии такого распространенного фактора окружающей среды, как дефицит йода. По данным D. Glinoer, у 1/3 обследованных беременных женщин, проживающих в Бельгии — регионе легкого йодного дефицита, развивается состояние относительной гипотироксинемии. По данным R. Ball и соавт. [8], у женщин, проживающих в йод-дефицитной местности, во время беременности уровень свободного T_4 может оставаться сниженным на 10—15% по сравнению с таковым вне беременности.

Другими словами, на фоне действия мощных стимуляторов ЩЖ во время беременности к снижению ее функциональной активности может привести даже легкий дефицит йода. В случае поражения ЩЖ аутоиммунным процессом патогенез относительной гипотироксинемии, вероятно, во многом схож: измененная железа оказывается не способной ответить адекватным секреторным ответом на гиперстимуляцию.

Тот факт, что при носительстве АТ-ЩЖ риск нарушения функции ЩЖ наиболее велик в I триместре (критический период для развития плода и период наибольшей стимуляции ЩЖ беременной), демонстрирует исследование K. Kamijo и соавт. [28]. У женщин с АТ-ТПО и АТ-ТГ (при отсутствии указаний в анамнезе на патологию ЩЖ) сниженный уровень свободного T_4 при повышенном уровне ТТГ ($11,7 \pm 6,3$ мЕд/л) на ранних сроках ($8,5 \pm 2,4$ нед) возвращался без лечения к норме в сроки $17,9 \pm 7,1$ нед беременности.

Антитиреоидные антитела и невынашивание беременности

Результаты ряда исследований 90-х годов выявили повышенную частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с АТ-ЩЖ при отсутствии нарушения функции ЩЖ. A. Stagnaro-Green и соавт. [61] были обследованы 552 женщины в I триместре беременности; у женщин с АТ-ЩЖ распространенность спонтанных аборт была значительно выше, чем у женщин без АТ-ЩЖ (17 и 8,4% соответственно). Эти данные были подтверждены D. Glinoer [16], который показал, что в группе женщин с АТ-ЩЖ распространенность спонтанного прерывания беременности составила 13,3% случаев по сравнению с 3,3% случаев в контрольной группе.

Целью работы F. Mesacci и соавт. [45], которая уже упоминалась выше, стало изучение распространенности АТ-ЩЖ у женщин, имевших в анамнезе спонтанное прерывание беременности на ранних сроках (1-я группа), мертворождения (2-я группа) или преэклампсию (3-я группа), по сравнению с контрольной группой. АТ-ЩЖ обнаруживались в 37,7% случаев (распределение по вышеуказанным подгруппам составило 37,9, 40,9 и 33,3% соответственно) по сравнению с 14,5% в контрольной группе; различие статистически значимо. Значимое различие в распространенности

Таблица 2

Распространенность субклинического гипотиреоза у женщин с различными исходами беременности [45]

Носительство АТ-ЩЖ	Невынашивание	Мертворождение	Преэклампсия	Всего
АТ-ЩЖ	7/11 (63,3)	3/9 (33,3)	4/6 (66,7)	14/26 (53,8)
АТ-ЩЖ отсутствуют	3/18 (16,7)	1/13 (7,7)	3/12 (25,0)	7/43 (16,2)
Статистическая значимость различий	$p < 0,02$	Нет	Нет	$p < 0,02$

Примечание. В скобках — процент.

АТ-ТПО и АТ-ТГ отмечалось только в группе женщин, имевших в анамнезе мертворождение. Кроме того, в исследуемой группе не было выявлено различий распространенности носительства антифосфолипидных антител у женщин с АТ-ЩЖ (26,9%) и без АТ-ЩЖ (34,9%). Авторами был сделан вывод о том, что АТ-ЩЖ являются самостоятельным фактором риска, который часто ассоциируется с акушерскими осложнениями.

В исследовании R. Vakinter и соавт. [7] было показано, что носительство АТ-ЩЖ не связано напрямую с носительством ряда известных органонеспецифических антител — антикардиолипиновых, антинуклеарных и антифосфолипидных. По данным D. Pratt и соавт. [56], распространенность носительства АТ-ЩЖ у женщин с самопроизвольными выкидышами была выше, чем частота выявления других органонеспецифических антител.

D. Pratt и соавт. [56] обследовали группу женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание беременности (3 и более самопроизвольных выкидыша на ранних сроках) в отсутствие нарушения функции ЩЖ. АТ-ЩЖ выявлялись в 31% случаев по сравнению с 19% в контрольной группе. Выкидыши имели место у 62% женщин с АТ-ЩЖ и только у 14% женщин без АТ-ЩЖ. С. Kim и соавт. [29] показали, что носительство АТ-ЩЖ у женщин (без нарушения функции ЩЖ) с трубным бесплодием или с бесплодием с невыясненной причиной сочетается с неблагоприятным исходом беременности после искусственного оплодотворения. Уровни АТ-ЩЖ были значительно выше у женщин с произошедшим спонтанным выкидышем, чем при благоприятном исходе беременности. Аналогичным образом S. Bussen и T. Steck [10] выявили высокие уровни АТ-ЩЖ (36%) у женщин с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой (9%).

В других более крупных исследованиях было показано, что наличие АТ-ЩЖ является маркером повышенного риска самопроизвольного выкидыша в 22% случаев у женщин с АТ-ЩЖ по сравнению с 5% в контрольной группе [39].

По данным R. Wilson и соавт. [65], уровень АТ-ТПО и их авидность (т. е. степень сродства антител к антигену) были значительно выше у беременных женщин, у которых впоследствии произошел выкидыш по сравнению с группой женщин, имевших благоприятный исход беременностей, у которых уровень АТ-ТПО и их авидность уменьшались с увеличением срока беременности.

W. Kutteh и соавт. [34] исследовали распространенность АТ-ТГ и АТ-ТПО в группах женщин с повторными спонтанными выкидышами (1-я группа) и женщин, перенесших экстракорпоральное оплодотворение — ЭКО (2-я группа), по сравнению с контролем (3-я группа) и показали, что антитела наиболее часто обнаруживались у женщин 1-й группы (22,5%; у 158 из 700) по сравнению с женщинами, перенесшими ЭКО (19,2%; у 132 из 688), и женщинами контрольной группы (14,5%; у 29 из 200). В данном исследовании не удалось выявить большей распространенности АТ-ЩЖ у женщин, которым требовалось ЭКО, по сравнению с контрольной группой. В исследовании A. Singh и со-

авт. [60] у беременных женщин после ЭКО АТ-ЩЖ были выявлены в 22% случаев, распространенность спонтанных выкидышей в группе женщин с АТ-ЩЖ составила 32%, а у женщин без АТ-ЩЖ — 16%.

Некоторыми авторами было предложено скрининговое исследование АТ-ЩЖ в качестве раннего маркера риска неудач при имплантации и прогноза беременности после ЭКО. G. Sheg и соавт. [59] предложили назначать пациенткам с АТ-ЩЖ, которым было предпринято ЭКО, инъекции иммуноглобулина G, но в связи с высокой распространенностью носительства этих антител и здоровыми женщинами оценка их клинической значимости у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности остается сложной. Таким образом, необходимость в столь агрессивной и дорогостоящей терапии у женщин после ЭКО с АТ-ЩЖ является весьма сомнительной.

Относительно возрастных особенностей этой проблемы было отмечено следующее [34]: женщины 31—35 лет с повторными выкидышами или ЭКО чаще имели АТ-ЩЖ по сравнению с женщинами контрольной группы той же возрастной категории. У большинства пациенток с повторными выкидышами и после ЭКО отмечалось повышение уровня АТ-ЩЖ с возрастом вплоть до 31—35 лет, после чего наблюдалось понижение их уровня в группе 36—40 лет. U. Kludsen и соавт. [32] было показано, что риск спонтанного прерывания беременности значительно повышается с возрастом.

Суммируя данные различных исследований (табл. 3) по проблеме взаимосвязи невынашивания беременности с носительством АТ-ЩЖ, можно сделать следующие выводы.

1. Риск спонтанного прерывания беременности у женщин с АТ-ЩЖ превышает таковой у женщин без АТ-ЩЖ в 2—4 раза.

2. Наиболее велик этот риск в I триместре беременности.

3. В дальнейшем у женщин, имеющих в анамнезе привычное невынашивание (количество самопроизвольных выкидышей 3 и более), этот риск повышается с увеличением срока беременности.

С другой стороны, существуют и иные точки зрения на эту проблему. Так, в исследовании M.

Таблица 3

Распространенность самопроизвольных выкидышей у женщин с антифосфолипидными антителами

Распространенность самопроизвольных выкидышей, %		Источник
женщины с АТ-ЩЖ	контрольная группа	
17 (108)	8,4 (444)	A. Stagnaro-Green [61]
13,3 (45)	3,3 (603)	D. Glinoe [16]
22 (730)	5 (730)	B. Lejeune [39]
62 (13)	14 (29)	D. Pratt [56]
36 (22)	9 (22)	S. Bussen [10]
37,7 (69)	14,5 (69)	F. Mecacci [45]
33 (12)	19 (42)	A. Muller [47]
29,3 (74)	39 (75)	M. Esplin [14]

Примечание. В скобках — общее число женщин в группе.

Esplin и соавт. [14] АТ-ЩЖ были выявлены у 29,3% (из 74) небеременных женщин с анамнезом привычного невынашивания и у 39% (из 75) здоровых женщин репродуктивного возраста. Таким образом, не было обнаружено взаимосвязи между наличием АТ-ЩЖ и спонтанными выкидышами.

А. Muller и соавт. [47] были обследованы 173 женщины, подвергшиеся ЭКО, без предшествующих выкидышей в анамнезе; 54 (31%) из 173 женщин забеременели. АТ-ЩЖ были исследованы до и во время беременности. Беременность наступила у 48% женщин с АТ-ЩЖ и у 28% женщин без АТ-ЩЖ, беременность закончилась выкидышем у 33 и 19% женщин соответственно. При определении уровня ТТГ не было выявлено значимой разницы у беременных женщин с АТ-ЩЖ и без них, а также у женщин с самопроизвольными выкидышами в обеих группах. Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что наличие АТ-ЩЖ, обнаруженных до беременности, не повышает риска выкидыша у женщин без невынашивания в анамнезе и не влияет на возможность наступления беременности у этих женщин. Несоответствие приведенных данных большинству других D. Glinoeg [20] объясняет тем, что в исследование было включено мало женщин с АТ-ЩЖ, а также тем, что принятый пороговый уровень для АТ-ЩЖ был ниже, чем в других исследованиях, и тем, что женщины, отобранные для процедуры искусственного оплодотворения, составляют особую популяцию с известно высокой распространенностью аутоиммунных тиреопатий.

Трудно предположить, что сами по себе АТ-ЩЖ могут играть какую-либо патогенетическую роль в патогенезе невынашивания беременности. Наиболее вероятно, что эти антитела являются маркером генерализованной иммунной дисфункции, которая и приводит к развитию спонтанного аборта.

В последнее время появилось несколько рабочих гипотез по взаимосвязи носительства АТ-ЩЖ и повышенного риска спонтанных выкидышей [44]. Первая гипотеза предполагает, что женщины с высоким уровнем АТ-ЩЖ имеют легкую гипofункцию ЩЖ. Вторая теория рассматривает АТ-ЩЖ просто как маркеры предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, а не как непосредственную причину невынашивания беременности. В качестве третьей гипотезы в некоторых работах было сделано предположение о том, что АТ-ЩЖ служат маркерами нарушения функции Т-клеток. Недавно D. Glinoeg [17] предложил еще одну рабочую гипотезу: аутоиммунные заболевания ЩЖ по тем или иным причинам приводят к тому, что женщины с АТ-ЩЖ беременеют в относительно более старшем возрасте, который сам по себе характеризуется большим риском невынашивания беременности. Несмотря на большое количество гипотез о взаимосвязи носительства АТ-ЩЖ и невынашивания беременности, однозначных данных об этом до настоящего времени не получено.

Аутоиммунные тиреопатии и перинатальное развитие

Как указывалось выше, носительство АТ-ЩЖ является фактором риска нарушения функции ЩЖ у беременных женщин. Учитывая кардинальное значение тиреоидных гормонов для развития нервной и других систем плода, весьма актуальным представляется исследование возможного влияния носительства АТ-ЩЖ на перинатальное развитие.

Как известно, уровень свободного T_4 плазмы напрямую коррелирует с уровнем интрацеребрального T_4 , от которого зависит адекватное развитие головного мозга в неонатальном периоде. При дефиците тиреоидных гормонов у плода наблюдаются уменьшение массы головного мозга и содержания в нем ДНК, а также ряд гистологических изменений [22]. Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию некоторых нейрональных генов, обеспечивающих развитие центральной нервной системы, и синтез ряда специфических белков. Относительно низкий уровень T_4 у беременной женщины на ранних сроках может явиться серьезным фактором риска замедления психомоторного развития ребенка на 1-м году жизни и в дальнейшем.

В 1991 г. была опубликована одна из первых работ, в которой проводилось обследование детей женщин, у которых во время беременности выявлялась гипотироксинемия [43]. Было показано, что дети женщин с неадекватно леченным гипотиреозом имели значительно более низкие показатели умственного развития на 8-м месяце и 4-м году жизни по сравнению с контрольной группой. В возрасте 4 и 7 лет у 33—35% этих детей более низкий IQ-индекс был отмечен в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе детей.

В проспективном исследовании J. Haddow и соавт. [21] при определении IQ-индекса у детей женщин, не получавших лечение по поводу гипотиреоза, было показано, что IQ у этих детей был на 7 пунктов ниже, чем в контрольной группе (100 и 107 соответственно). 19% детей основной и только 5% детей контрольной группы имели IQ ниже 86 баллов. В отличие от этого показатели IQ были одинаковыми у детей женщин, получавших адекватное лечение тироксином, и детей контрольной группы. Заметим, что АТ-ЩЖ в этом исследовании определялись у 77% женщин с гипотиреозом.

Если больший интерес в рамках обсуждаемой темы представляют собой результаты проспективного исследования V. Pop и соавт. [53], в котором в течение 5 лет после родов наблюдались 293 женщины без нарушения функции ЩЖ с АТ-ТПО, выявленными на 32-й неделе беременности. Кроме того, было обследовано 230 детей, рожденных этими женщинами. При сравнении интеллектуального развития детей от женщин с АТ-ТПО и большой группы детей от матерей без АТ-ЩЖ в первой группе было выявлено значительное снижение IQ — на 10,5 пунктов. Авторы сделали вывод о том, что дети от матерей, имевших повышенные уровни АТ-ТПО во время беременности, имеют повышенный риск нарушения развития даже при нормальной функции ЩЖ у женщины. Возможным объяснением этого может быть транзиторная гипотирок-

синемия в начале беременности, которая не была зафиксирована в процессе исследования. В более позднем исследовании V. Pop и соавт. [54] было выявлено снижение показателей психомоторного развития детей от женщин с уровнем свободного T_4 ниже нормы или даже на ее нижней границе на ранних сроках беременности.

Другим объяснением может быть влияние материнских АТ-ЩЖ, которые проникают через плаценту и воздействуют на ЩЖ плода. Так, при исследовании пуповинной крови выявлено, что 40% новорожденных от женщин с АТ-ЩЖ имели повышенные уровни АТ-ТПО при рождении, при этом была выявлена значимая корреляция между материнскими и неонатальными уровнями этих антител [16].

J. Dussault и соавт. [12] посмотрели на проблему носительства АТ-ЩЖ у беременных женщин с другой стороны, обследовав матерей детей с выявленным транзиторным гипотиреозом. Оказалось, что распространенность носительства АТ-ТПО у этих женщин составила 77%. Таким образом, авторы сделали вывод о необходимости подозревать транзиторный гипотиреоз у новорожденных, если у матери во время беременности определялись АТ-ТПО.

По результатам исследования K. Vech и соавт. [9], материнские АТ-ЩЖ во время беременности и развитие в дальнейшем послеродового тиреоидита (ПТ) никак не отражаются на развитии ребенка или на функции его ЩЖ в неонатальном периоде. Тем не менее в данном исследовании показатели роста и массы тела в течение 1-го месяца жизни были ниже у новорожденных от женщин с АТ-ЩЖ, у которых в последующем развился ПТ. По мнению самих авторов, это могло быть связано с недостатком грудного молока у женщин этой группы. Это в свою очередь может быть связано с прямым влиянием АТ-ЩЖ на молочные железы или быть опосредовано снижением функции ЩЖ матери. Нарушения функции ЩЖ в период исследования ни у одного из детей не выявлено.

Таким образом, если неблагоприятное влияние как манифестного, так и субклинического гипотиреоза беременной на перинатальное развитие более или менее очевидно, влияние носительства АТ-ЩЖ при отсутствии нарушения функции ЩЖ остается невыясненным.

Послеродовые аутоиммунные тиреопатии

В послеродовом периоде у женщин — носителей АТ-ЩЖ могут развиваться различные нарушения функции ЩЖ, которые были объединены в общее понятие, получившее название послеродовой дисфункции ЩЖ [49]. ПАТ включают в себя ПТ, послеродовую болезнь Грейвса — Базедова — БГБ (диффузный токсический зоб) и значительно реже — вторичный гипотиреоз вследствие послеродового некроза гипофиза или лимфоцитарного гипофизита. Поскольку иммунологические изменения после аборта подобны таковым в послеродовом периоде, то в некоторых случаях может иметь место и постабортная тиреоидная дисфункция [6].

Первые случаи тиреотоксикоза после родов были описаны С. Рагу [51] в 1786 г. у 6 пациенток, при этом наблюдались учащенные сердцебиения, припухлость в области шеи и протрузия глазных яблок. Таким образом, первые случаи БГБ (болезни Парри), описанные в медицинской литературе, были случаями послеродовой манифестации заболевания [6]. Природа послеродовых нарушений функции ЩЖ оставалась невыясненной до 70-х годов, когда появились сообщения из Японии и Канады о существовании послеродовых тиреопатий аутоиммунного генеза [38].

ПТ является разновидностью аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и представляет собой транзиторную дисфункцию ЩЖ в послеродовом периоде. У женщин с АИТ, предшествующим беременности, после родов нередко происходит его прогрессирование [41].

Распространенность ПТ в общей популяции составляет 5—9% среди всех беременностей [6, 36, 63]. В Уэльсе этот показатель достигает 17% [50].

Этиология ПТ, равно как и других аутоиммунных тиреопатий, неизвестна, однако было установлена тесная взаимосвязь возникновения ПТ и выявления АТ-ЩЖ, наличия определенных HLA-маркеров и лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ. Было показано, что послеродовая тиреоидная дисфункция не связана с возрастом, количеством беременностей, частотой и длительностью лактации или семейным анамнезом других аутоиммунных заболеваний.

В патогенезе ПТ важное значение имеет иммунная реактивация или феномен "рикошета", который заключается в резком увеличении активности иммунной системы после ее долгого физиологического подавления во время беременности, что у предрасположенных лиц может приводить к развитию многих аутоиммунных заболеваний.

В развитии ПТ изучается роль антигенов HLA-системы. Была показана ассоциация ПТ с гаплотипами HLA-A26, BW46, BW67, A1, B8 при низкой распространенности гаплотипов HLA BW62 и CW7 [24]. Определенное влияние на продукцию АТ-ТПО могут оказывать гены, кодирующие DR4-антиген.

N. Amato и соавт. [5] впервые отметили взаимосвязь развития ПТ с носительством АТ-ЩЖ. Значительное повышение уровня АТ-ТПО после родов является отражением усиления иммунного ответа вследствие общего повышения синтеза иммуноглобулинов (общего IgG и подклассов IgG) [26]. Распределение подклассов IgG при ПТ характеризуется преобладанием IgG1 и IgG4 с незначительным повышением уровня IgG2 и IgG3 [25], хотя повышение уровня IgG2 и IgG3 отмечалось у женщин с двухфазным нарушением функции ЩЖ, и повышение IgG3 соответствовало тиреотоксической фазе.

Обнаружение АТ-ЩЖ во время беременности является прогностически важным, так как у 30—50% женщин с АТ-ЩЖ развивается ПТ [36, 38, 57, 59]. Так, в одном из исследований ПТ не развился ни у одной из женщин контрольной группы без АТ-ЩЖ [57]. С другой стороны, по данным J. Kuipers и соавт. [33], в 2/3 случаев при ПТ может об-

наруживаться повышенный уровень АТ-ТПО, а в 1/3 случаев ПТ АТ-ТПО не выявляются.

По данным J. Kuijrens и соавт. [33], при обследовании 291 женщины с АТ-ТПО отмечалось снижение уровня этих антител в течение беременности и возвращение их к исходно высокому уровню в течение 12 нед после родов. Независимыми факторами риска для развития ПТ являлись АТ-ТПО (относительный риск 27,2), искусственное вскармливание новорожденных (риск 11,1), курение (риск 3,1). Женщины, у которых развился ПТ, выкурили большее число сигарет и в течение более длительного периода времени.

Для классического варианта ПТ характерно развитие транзиторного тиреотоксикоза, как правило, через 8—12 нед после родов, за которым следует гипотиреоидная фаза (в среднем на 19-й неделе), а через 6—8 мес — восстановление эутиреоза. Очень редко гипотиреоз предшествует тиреотоксикозу.

По мнению J. Lazarus [38], симптомы различных фаз ПТ могут появляться задолго до характерных лабораторных изменений. Клинически тиреотоксикоз обычно не тяжелый, так как речь идет о тиреолитическом (деструктивном) тиреотоксикозе. Чаще более выраженными оказываются симптомы гипотиреоидной фазы, хотя они не отличаются особой специфичностью. Анализ клинических проявлений ПТ [36, 38] показал, что слабость и раздражительность были наиболее частыми симптомами тиреотоксической фазы, в то время как слабость в сочетании со снижением памяти, сухость кожи и непереносимостью холода была характерна для фазы гипотиреоза. Некоторые из этих симптомов чаще наблюдались в группе женщин с АТ-ЩЖ даже при отсутствии нарушения функции ЩЖ по сравнению с контрольной группой. В отношении развития послеродовой депрессии было показано, что она может быть ассоциирована с носительством АТ-ТПО независимо от наличия или отсутствия нарушения функции ЩЖ [38, 52].

Тем не менее изменения функции ЩЖ сопровождаются клиническими проявлениями. Так, в нашей стране диагноз ПТ и его патогенетического аналога — молчащего (безболевого) тиреоидита — практически не ставят. К сожалению, часто приходится сталкиваться с поспешным установлением диагноза БГБ или стойкого гипотиреоза в ситуации, когда речь идет об одной из транзитных фаз ПТ. Мягкий и прогностически благоприятный характер нарушения функции ЩЖ обуславливает определенную сложность выявления каких-либо специфических симптомов среди многочисленных стресс-симптомов, возникающих на фоне изменения условий жизни после родов.

Различные авторы подчеркивают, что в большинстве случаев через год после родов функции ЩЖ нормализуется, но в дальнейшем повышается риск развития стойкого гипотиреоза. По мнению T. Nikolai и соавт. [48], до 12% женщин в послеродовом периоде имеют те или иные отклонения в состоянии ЩЖ, и лишь у половины из них функция ЩЖ нормализуется через 3 года после родов. По данным других исследований [6, 38], гипотиреоидная фаза ПТ может быть стойкой в 25—30% случаев в течение 3 лет после родов. У 50% жен-

щин, перенесших ПТ, через 7—9 лет развивается гипотиреоз. Отдаленный риск развития ПТ при следующей беременности для женщин с АТ-ТПО, у которых не было послеродовой тиреоидной дисфункции, составляет только 5%. У женщин, перенесших ПТ, риск его развития при следующей беременности составит 70% [38].

При гормональном обследовании беременных женщин с АТ-ЩЖ, у которых в последующем развивался ПТ [9], было показано, что уровни ТТГ в течение беременности у них были значительно выше, чем в группе женщин без АТ-ЩЖ.

Учитывая деструктивный характер тиреотоксикоза при ПТ, тиреостатики в тиреотоксическую фазу не назначают; если симптомы тиреотоксикоза значительно выражены, назначают β-адреноблокаторы. В гипотиреоидную фазу назначают заместительную терапию левотироксином [63]. Примерно через год делается попытка отмены или значительного снижения дозы левотироксина, для того, чтобы убедиться в транзитном характере нарушения функции ЩЖ. В случае развития стойкого гипотиреоза назначают постоянную заместительную терапию.

При обнаружении в послеродовом периоде тиреотоксикоза необходимо иметь в виду, что речь может идти и о манифестации БГБ, которая с повышенной частотой развивается в послеродовом периоде [6, 23]. Частота послеродовой БГБ составляет 0,54% в общей популяции, т. е. у 1 из 200 женщин после родов может развиваться иммуногенный тиреотоксикоз, несмотря на то что тиреотоксикоз может быть транзитным у половины пациенток. По данным H. Tada и соавт. [62], у 40% пациенток с БГБ, имевших одни и более родов, заболевание развилось именно в послеродовом периоде. Вопросы диагностики и лечения БГБ у беременных, а также проблемы трансплацентарного переноса тиреоидстимулирующих антител в этой работе мы намеренно не обсуждаем. Эта проблема уже неоднократно подробно обсуждалась как в отечественной, так и в зарубежной литературе [3, 19, 42].

Аутоиммунные тиреопатии и йодная профилактика во время беременности

Проблема роли потребления йода в патогенезе аутоиммунных тиреопатий уже неоднократно обсуждалась [1, 4]. В указанных обзорах приводится много аргументов в пользу того, что физиологические дозы йода безопасны в плане индукции аутоиммунных тиреопатий. Значительно сложнее обстоит дело в ситуации, когда у беременной женщины, проживающей в йоддефицитном регионе, обнаруживаются АТ-ЩЖ. С одной стороны, во время беременности повышается риск развития йоддефицитных заболеваний как для нее, так и для плода, с другой — АТ-ЩЖ, как было показано выше, являются самостоятельным фактором нарушения функции ЩЖ у беременной.

О. Каепре и соавт. [27] проводили обследование беременных женщин с АТ-ТПО на предмет развития у них ПТ на фоне терапии левотироксином и йодидом калия в течение 40 нед после родов. Во время беременности у всех женщин отмечалось

снижение уровня антител и его транзитное повышение в течение года после родов. Были созданы группы, получавшие лечение левотироксинем (100 мкг/сут), йодидом калия (150 мкг/сут), и контрольная группа без лечения. Изменения функции ЩЖ были выявлены у всех женщин в послеродовом периоде. Было показано, что гормональные сдвиги были более значительными в группе, получавшей йод, чем в контрольной группе, что свидетельствует о том, что у некоторых пациенток йод может скорее ухудшать, чем улучшать течение ПТ. Назначение левотироксина закономерно предотвращало симптомы гипотиреоза при развитии гипотиреоидной стадии ПТ, но не изменяло его течение. С другой стороны, многие авторы получили отрицательные результаты при попытке установить взаимосвязь между потреблением йода и антителообразованием [13, 31].

Сталкиваясь с проблемой назначения индивидуальной йодной профилактики беременной женщине, проживающей в йоддефицитном регионе (особенно, если речь идет о тяжелом или средней тяжести йодном дефиците), которая является носителем АТ-ЩЖ, необходимо понимать, что речь идет о восполнении физиологической потребности в жизненно необходимом микроэлементе, дефицит которого, как показали многие исследования, грозит развитием тяжелых нарушений у будущего ребенка. Данные же о негативном влиянии повышения потребления йода в этой ситуации крайне противоречивы. Если одним серьезным аргументом является тот факт, что в большинстве стран на протяжении многих десятилетий эффективно функционирует массовая йодная профилактика путем всеобщего йодирования соли, которая в контексте обсуждаемой проблемы имела лишь положительное влияние на здоровье популяции. Если вернуться к клинической практике, т. е. к отдельным пациенткам, проблему легко решает контроль функции ЩЖ во время беременности, который в случае носительства беременной АТ-ЩЖ, по современным представлениям, в любом случае необходим.

Практические рекомендации

Обсуждая клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных тиреопатий у беременных женщин, необходимо иметь в виду 2 аспекта. Как будет показано ниже, многие современные исследователи рекомендуют проведение скрининга нарушения функции ЩЖ у всех беременных женщин и более углубленное исследование в случае выявления каких-либо изменений, даже таких, как носительство АТ-ЩЖ. Совершенно очевидно, такого рода рекомендации на уровне национально-здравоохранения требуют больших капиталовложений. При имеющейся в нашей стране кризисной ситуации эту проблему на фоне эпидемии туберкулеза и ВИЧ-инфекции нельзя назвать первоочередной. Она не будет первоочередной и на фоне плохо налаженного скрининга врожденного гипотиреоза и фактически отсутствующей массовой йодной профилактики. Учитывая стоимость исследований ТТГ и АТ-ЩЖ, их проведение у всех беременных

женщин вряд ли осуществимо и в странах с более развитой системой здравоохранения.

Если вернуться от социальных проблем к чисто медицинским, по современным представлениям, рекомендация по исследованию функции ЩЖ у женщины, планирующей беременность, особенно с заболеваниями ЩЖ в прошлом и отягощенным семейным анамнезом, не лишена оснований. В связи с этим хотелось бы заметить, что Американская тиреоидологическая ассоциация в своих последних рекомендациях предлагает проведение скрининга нарушения функции ЩЖ у всего взрослого населения, подразумевающего исследование уровня ТТГ начиная с 35-летнего возраста и далее каждые 5 лет [35]. Наиболее вероятно, что это позволит многим страховым компаниям включать определение уровня ТТГ в программу рутинных исследований без специальных показаний к этому. Возвращаясь к беременным, Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) формулирует следующие показания к определению уровня ТТГ [15]: 1) у всех женщин, планирующих беременность, для исключения гипотиреоза или его коррекции до беременности; 2) рутинное определение уровня ТТГ на ранних сроках беременности целесообразно, но должно проводиться по назначению врача, после обсуждения с пациенткой; 3) у всех женщин с зобом, повышенными уровнями АТ-ЩЖ, с заболеваниями ЩЖ в семейном анамнезе, при наличии других эндокринных аутоиммунных заболеваний или симптомов, позволяющих заподозрить гипотиреоз.

В 1998 г. рядом исследователей был предложен так называемый скрининг гипотиреоза и аутоиммунных тиреопатий во время беременности. Один из его авторов D. Glinoer [19] следующим образом формулирует основания для такого скрининга.

1. Гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии относительно часто встречаются среди молодых женщин.
2. Субклинический гипотиреоз практически не имеет клинических проявлений.
3. Повышенный риск акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе.
4. Повышенный риск спонтанных аборт у женщин, имеющих высокие уровни АТ-ЩЖ.
5. Повышенный риск прогрессирования гипотиреоза во время беременности у женщин, имеющих высокие уровни АТ-ЩЖ.
6. Повышенный риск развития послеродовых тиреопатий (50% женщин с АТ-ТПО имеют послеродовые нарушения функции ЩЖ).

Скрининг базируется на определении уровня ТТГ и АТ-ЩЖ на ранних сроках беременности. Определение уровня ТТГ и АТ-ЩЖ необходимо проводить как можно раньше (предпочтительнее между 12-й и 20-й неделями беременности). Если по экономическим причинам определение и АТ-ТГ, и АТ-ТПО провести невозможно, то предпочтение следует отдавать определению АТ-ТПО, так как АТ-ТГ относительно редко встречаются изолированно (см. рисунок).

Если уровень ТТГ превышает 4 мМЕ/л независимо от наличия или отсутствия антител, у пациентки с высокой вероятностью имеется гипотире-



Скрининг аутоиммунных тиреопатий и гипотиреоза при беременности в модификации [19].

оз. В этой ситуации целесообразно исследование уровня свободного T_4 . Этим женщинам показана терапия левотироксином на протяжении всей беременности и определение показателей, характеризующих функцию ЩЖ, в каждом триместре. Что касается женщин, имеющих АТ-ТПО, то решение о дальнейшей тактике принимается по результатам определения уровня ТТГ. Если уровень ТТГ составляет менее 2 мМЕ/л (чаще всего в этом случае определяется низкий уровень антител), лечение не показано, но уровень ТТГ целесообразно переверить в конце II триместра. Для женщин, имеющих АТ-ЩЖ и уровень ТТГ в нормальных пределах, но составляющий 2–4 мМЕ/л (это нередко сочетается с высокими уровнями антител), необходимо рассматривать вопрос о назначении терапии левотироксином [19]. Как на это указывают сами авторы приведенного алгоритма скрининга, последний еще не получил окончательного подтверждения клиническими испытаниями.

Из приведенных выше представлений закономерно вытекают принципы лечения гипотиреоза во время беременности, которые мы формулируем, суммируя ряд широко принятых рекомендаций [15, 19, 35] и собственный клинический опыт.

1. Систематический скрининг на гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии у всех беременных женщин (вопрос остается открытым).

2. Одинаковые подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза.

3. При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, полная заместительная доза левотироксина назначается сразу, т. е. без постепенного ее увеличения, принятого в обычной клинической практике.

4. Исследование уровня свободного T_4 и ТТГ должно проводиться каждые 8 нед.

5. На протяжении беременности происходит постепенное и закономерное увеличение потребности в левотироксине; во второй половине беременности его доза, как правило, увеличивается на 30–50%.

Если гипотиреоз был диагностирован у женщин до беременности и она уже получает левотироксин, начиная примерно со II триместра, заместительная доза, как правило, увеличится на 30–50%. Беременные с гипотиреозом, который развился в исходе АИТ, будут получать примерно 1,9 мкг/кг левотироксина. Пациентки, у которых гипотиреоз развился в результате абляции ЩЖ (хирургической или радиоактивным йодом), будут получать несколько большую дозу — около 2,3 мкг/кг. После беременности доза левотироксина должна быть уменьшена до исходной дозы, которую пациентка получала до беременности. Если вне беременности наиболее адекватным показателем, который используется для оценки компенсации гипотиреоза, является уровень ТТГ, который вплоть до подбора окончательной дозы исследуется с интервалом 1 раз в 3 мес, во время беременности не меньшее значение придается исследованию уровня свободного T_4 . Это связано с тем, что уровень ТТГ изменяется в ту или иную сторону после коррекции заместительной терапии достаточно медленно. Во время беременности нужно более оперативно изменять дозу препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. // Пробл. эндокринолог. — 1993. — № 3. — С. 52–54.
2. Мельниченко Г. А., Мурашко Л. Е., Клименченко Н. И., Малосова С. В. // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 7, № 3 (87). — С. 145–150.
3. Мельниченко Г. А., Лесникова С. В. // Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 5. — С. 221–226.
4. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 7–13.
5. Amino N., Miyai K., Ohnishi T. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1976. — Vol. 42. — P. 296–301.
6. Amino N., Tada H., Hidaka Y. // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 705–713.
7. Bakimer R., Cohen J. R., Shoenfeld Y. // Immunol. Allergy Clin. N. Am. — 1994. — Vol. 14. — P. 701–723.
8. Ball R., Freedman D. B., Holmes J. C. et al. // Clin. Chem. — 1989. — Vol. 35, N 9. — P. 1891–1896.
9. Bech K., Heriel J., Rasmussen N. et al. // Acta Endocrinol. — 1991. — Vol. 125. — P. 146–149.
10. Bussen S., Steck T. // Hum. Reprod. — 1995. — Vol. 10, N 11. — P. 2938–2940.
11. Davis L. E., Leveno K. J., Cunningham F. G. // Obstet. and Gynecol. — 1988. — Vol. 72, N 1. — P. 108–112.
12. Dussault J. H. // The Thyroid and Age / Eds A. Pinchera et al. — Stuttgart: New York, 1998.
13. Eltom M., Karlsson F. A., Kamal A. M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1985. — Vol. 6, N 6. — P. 1112–1117.
14. Esplin M. S., Branch D. W., Silver R., Stagnaro-Green A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 179, N 6. — P. 1583–1586.
15. Gharib H., Cobin R. H., Dickkey R. A. // Endocr. Pract. — 1999. — Vol. 5, N 6. — P. 367–368.
16. Glinoe D., Soto M. F., Bourdoux P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73, N 2. — P. 421–427.
17. Glinoe D., Riahi M., Gruen J. P., Kinthaert J. // Ibid. — 1994. — Vol. 79. — P. 197–204.
18. Glinoe D., De Nayer P., Delange F. et al. // Ibid. — 1995. — Vol. 80. — P. 258–269.
19. Glinoe D. // Trends Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 9, N 10. — P. 403–411.

20. *Glinoe D.* // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 72, N 2. — P. 373—374.
21. *Haddow J. E., Palomaki G. E., Allan W. C.* et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 549—555.
22. *Hetzl B. S.* // *Ibid.* — 1994. — Vol. 331, N 26. — P. 1770—1771.
23. *Hidaka Y., Tamaki H., Iwatani Y.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 41, N 1. — P. 15—20.
24. *Jansson R., Saefwenberg J., Dahlberg P. A.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 1. — P. 168—173.
25. *Jansson R., Thompson P. M., Clark F., McLachlan S. M.* // *Clin. Exp. Immunol.* — 1986. — Vol. 63. — P. 80—86.
26. *Jansson R., Karlsson F. A., Linde A., Sjoberg O.* // *Ibid.* — 1987. — Vol. 70. — P. 68—73.
27. *Kaempe O., Jansson R., Karlsson F. A.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70, N 4. — P. 1014—1018.
28. *Kamijo K., Saito T., Sato M.* et al. // *Endocrinol. Jap.* — 1990. — Vol. 37, N 3. — P. 397—403.
29. *Kim C. H., Chae H. D., Kang B. M., Chang Y. S.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 40, N 1. — P. 2—8.
30. *Klein R. Z., Haddow J. E., Faix J. D.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 35. — P. 41—46.
31. *Knobel M., Medeiros-Neto G.* // *J. Endocrinol. Invest.* — 1986. — Vol. 9, N 4. — P. 321—324.
32. *Knudsen U. B., Hansen V., Juul S., Secher N. J.* // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1991. — Vol. 39. — P. 31—36.
33. *Kuijpers J. L., Pop V. J., Vader H. L.* et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 139, N 1. — P. 36—43.
34. *Kuitek W. H., Yetman D. L., Carr A. C.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 5. — P. 843—848.
35. *Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B.* et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573—1575.
36. *Lazarus J. H., Hall R., Othman S.* et al. // *Quart. J. Med.* — 1996. — Vol. 89. — P. 429—435.
37. *Lazarus J. H., Aloa A., Parkes A. B.* et al. // 71-st Meeting of the American Thyroid Association. — 1998. — Abstr. 16
38. *Lazarus J. H.* // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, N 7. — P. 685—695.
39. *Lejeune B., Grun J. P., de Nayer P.* et al. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100, N 7. — P. 669—672.
40. *Leung A. S., Millar L. K., Koonings P. P.* et al. // *Obstet. and Gynecol.* — 1993. — Vol. 81, N 3. — P. 349—353.
41. *Lobig H., Bohn W., Mau J., Schats H.* // *Autoimmune Thyroiditis* / Eds W. Scherbaum et al. — Berlin, 1991. — P. 185—193.
42. *McKenzie J. M., Zakarija M.* // *Thyroid.* — 1992. — Vol. 2, N 2. — P. 155—159.
43. *Man E. B., Brown J. F., Serunian S. A.* // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 1991. — Vol. 21. — P. 227—239.
44. *Matalon S. T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y.* // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2001. — Vol. 45. — P. 72—77.
45. *Mecacci F., Paretto E., Cioni R.* et al. // *J. Reprod. Immunol.* — 2000. — Vol. 46. — P. 39—50.
46. *Montoro M., Collea J. V., Frasier S. D., Mestman J. H.* // *Ann. Intern. Med.* — 1981. — Vol. 94, N 1. — P. 31—34.
47. *Muller A. F., Verhoeff A., Mantel M. J., Berghout A.* // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 1. — P. 30—34.
48. *Nikolai T. F., Turney S. L., Roberts R. C.* // *Arch. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 147, N 2. — P. 221—224.
49. *Orgiazzi J., Madec A. M.* // *The Thyroid and Iodine* / Eds J. Nauman et al. — Stuttgart, 1996. — P. 169—178.
50. *Othman S., Philips D., Parkes A. B.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1990. — Vol. 32. — P. 559—564.
51. *Parry C. H.* // *Collection from the Unpublished Papers of the Late Caleb Hillier Parry.* — London, 1825. — P. 111.
52. *Pop V. J., de Rooy H. A., Vader H. L.* et al. // *Acta Endocrinol.* — 1993. — Vol. 129, N 1. — P. 26—30.
53. *Pop V. J., de Vries E., van Baar A. L.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 3561—3566.
54. *Pop V. J., Kuijpers J. L., van Baar A. L.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 50. — P. 149—155.
55. *Porterfield S. P., Hendrich C. E.* // *Endocr. Rev.* — 1993. — Vol. 14. — P. 94—106.
56. *Pratt D. E., Kabertein G., Dudkiewicz A.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1993. — Vol. 60, N 6. — P. 1001—1005.
57. *Rasmussen N. G., Hornnes P. J., Hoier-Madsen M.* et al. // *Acta Endocrinol.* — 1990. — Vol. 123. — P. 395—401.
58. *Roti E., Bianconi L., Gardini E.* et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 1991. — Vol. 14, N 8. — P. 669—674.
59. *Sher G., Maassarani G., Zouves C.* et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1998. — Vol. 39, N 4. — P. 223—225.
60. *Singh A., Dantas Z. N., Stone S. C., Asch R. H.* // *Fertil. and Steril.* — 1995. — Vol. 63, N 2. — P. 277—281.
61. *Stagnaro-Green A., Roman S. H., Cobin R. H.* et al. // *J. A. M. A.* — 1990. — Vol. 264, N 11. — P. 1422—1425.
62. *Tada H., Hidaka Y., Itoh E.* et al. // *Endocr. J.* — 1994. — Vol. 41. — P. 325—327.
63. *Thomas-Desrousseaux P.* // *Revue Fr. Gynecol. Obstet.* — 1989. — Vol. 84, N 12. — P. 928—931.
64. *Vanderpump M. P., Tunbridge W. M., French J. M.* et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 55—68.
65. *Wilson R., Ling H., MacLean M. A.* et al. // *Fertil. and Steril.* — 1999. — Vol. 71, N 3. — P. 558—561.

Поступила 29.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.61-008.64-06:616.447-021.5(048.8)

В. Н. Сморщок, Н. С. Кузнецов, Л. Я. Рожинская, Д. Г. Бельцевич

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

В последние годы в связи с накоплением данных большого числа клинических и лабораторных исследований отмечены некоторые изменения в понимании процессов этиологии и патогенеза вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ). Н. А. Томили-на [7] отмечает, что прогресс в лечении этого тяжелого заболевания, безусловно, заложен в изучении сложных этиопатогенетических механизмов нарушения фосфорно-кальциевого обмена в условиях тяжелой почечной недостаточности. В связи с этим мы считаем необходимым обозначить современные приоритеты в интерпретации этой проблемы.

Регуляция обмена кальция и фосфора

Система регуляции кальция состоит из двух "петель", основанных на принципе обратной отрицательной связи. Внутренняя "петля" включает в себя взаимоотношения околощитовидных желез (ОЩЖ) и костного метаболизма и регулирует поступление кальция из костной ткани в плазму. Любое снижение уровня кальция в плазме стимулирует секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ). Под влиянием ПТГ активизируются остеокласты и усиливается костная резорбция. Внешняя "петля" включает в себя взаимоотношения ОЩЖ, почек и кишечника. ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах, что способствует снижению экс-