

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Научно-исследовательская работа

Заболевания щитовидной железы и беременность.
Профилактика и лечение йододефицитных
состояний у беременных и родильниц.

Выполнила студентка

3 группы 4 курса

педиатрического факультета

Бочарова М.А.

*асс. Ож. Ож. 18
хор. 1865
Сам. Сосновое
(сидящая киста рож)
гормональные,
неврология) П. А*

Содержание

1. Введение.....	2
2. Физиология щитовидной железы.....	4
3. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности.....	5
4. Эмбриология и физиология щитовидной железы плода.....	7
5. Диагностика заболеваний щитовидной железы во время беременности.....	9
6. Йододефицитные заболевания.....	10
6.1 Функционирование щитовидной железы во время беременности в условиях йодного дефицита.....	11
6.2 Гестационный зобогенез.....	12
6.3 Йододефицитные заболевания плода.....	12
6.4 Профилактика йододефицитных заболеваний во время беременности.....	13
6.5 Лечение зутиреоидного зоба во время беременности.....	13
7. Гипотиреоз и беременность.....	14
7.1 Патологическое значение различных вариантов гипотироксинемии во время беременности.....	14
7.2 Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности.....	16
7.3 Беременность и аутоиммунный тиреоидит.....	18
7.4 Антитиреоидные антитела и риск самопроизвольного прерывания беременности.....	19
8. Тиреотоксикоз и беременность.....	20
9. Послеродовый тиреоидит.....	23
10. Узловой зоб.....	25
11. Рак щитовидной железы.....	26
12. Профилактика и лечение тиреоидной патологии у женщин во время беременности.....	27
13. Планирование беременности у женщин с патологией щитовидной железы.....	29
14. Психологические аспекты наблюдения пациенток с заболеваниями щитовидной железы во время беременности.....	30
15. Заключение.....	31
16. Список использованной литературы.....	32

1. Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются самой частой эндокринной патологией при этом их отличает практически десятикратно большая распространенность среди женщин, манифестация в молодом, репродуктивном возрасте и развитие у пациенток тяжелых осложнений при отсутствии квалифицированной медицинской помощи.

Таблица 1. Распространенность тиреоидной патологии в общей популяции, проживающей в условиях легкого и умеренного йодного дефицита (обобщенные данные)

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

Влияние патологии ЩЖ на репродуктивное здоровье и принципы ее диагностики и лечения

Во время беременности происходит изменение функционирования ЩЖ.

Беременность является мощным фактором, стимулирующим ЩЖ, что при определенных условиях может приобретать патологическое значение.

Для нормального развития плода, прежде всего на ранних этапах эмбриогенеза, необходим нормальный уровень тиреоидных гормонов. Принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от стандартных лечебно-диагностических подходов.

Как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз могут обусловить снижение фертильности у женщин и являются фактором риска нарушений развития плода.

Беременность может развиваться на фоне как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза.

Показания для прерывания беременности у женщин с нарушениями функции щитовидной железы существенно ограничены.

Показания для оперативного лечения патологии щитовидной железы во время беременности существенно ограничены.

Важнейшей функцией тиреоидных гормонов является обеспечение развития большинства органов и систем на протяжении всего эмбриогенеза начиная с первых же недель беременности. В связи с этим любые нарушения функции ЩЖ, даже, казалось бы, незначительные, которые развиваются под влиянием легкого йодного дефицита, несут риск нарушений развития нервной и других систем плода.

Распространенность тиреоидной патологии в случайной репрезентативной выборке женщин на различных сроках беременности, обратившихся для постановки на учет в женскую консультацию, отражена в табл. 2

Таблица 2. Распространенность тиреоидной патологии в случайной выборке женщин на различных сроках беременности (Фалеев В. В., Лесникова С. В., Мельниченко Г. А., 2003)

Патология	Кол-во женщин (всего 215)	
	n	%
Гипотиреоз:		
всего	4	1.86
явный	2	0.93
субклинический	2	0.93
АТ-ТПО:		

> 35 мЕд/л	34	15,8
> 150 мЕд/л	21	9,8
Тиреотоксикоз	0	0
Диффузный зоб*	51	24,2
Узловой зоб*	8	3,8

* Исключая 4 женщин с гипотиреозом.

Как это видно из представленных данных, наиболее часто встречаются различные формы аутиреоидного зоба и носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Несколько иной спектр патологии следует ожидать среди беременных женщин, обращающихся в специализированные эндокринологические и акушерско-гинекологические учреждения. Так, среди них будет значительно большая доля пациенток с явным и субклиническим гипотиреозом и тиреотоксикозом.

Таким образом, для практического здравоохранения актуальность проблемы патологии ЩЖ у беременных не вызывает сомнений. Именно этим в последнее десятилетие была обусловлена активная разработка нового раздела эндокринологии - проблемы функционирования ЩЖ во время беременности в условиях нормы и патологии. Ниже суммированы современные представления о влиянии патологии ЩЖ на репродуктивное здоровье и о принципах ее диагностики и лечения, которые будут обсуждаться в этом методическом пособии.

Изменение метаболизма тиреоидных гормонов и йода на протяжении беременности, динамически меняющееся взаимодействие гипофизарно-тиреоидных систем матери и плода приводят к тому, что принципы диагностики и лечения заболеваний ЩЖ у беременных существенно отличаются от традиционных. Данное методическое пособие кратко суммирует эти принципы, при этом не затрагивает спорные вопросы, обсуждая лишь устоявшиеся и наиболее принятые в мировой эндокринологии положения. Следует сразу оговориться, что понимание представленного материала требует знания общих принципов диагностики и лечения заболеваний ЩЖ вне беременности, которые подробно обсуждаются в руководствах по эндокринологии.

2. Физиология щитовидной железы

ЩЖ состоит из двух долей, соединенных перешейком. Она располагается перед трахеей, охватывая спереди и с боков ее верхние кольца. Основной функцией ЩЖ является обеспечение организма тиреоидными гормонами: тироксином (Т4) и трийодтиропином (Т3), неотъемлемым структурным компонентом которых является йод (рис. 1). В соответствии с рекомендациями ВОЗ, минимальная физиологическая потребность взрослого человека в йоде составляет 150 мкг в день, для беременных и кормящих женщин она увеличивается до 200 мкг в день. ЩЖ ежедневно производит около 100 мкг Т4 и лишь небольшие количества Т3, который преимущественно образуется экстратиреоидально из Т4

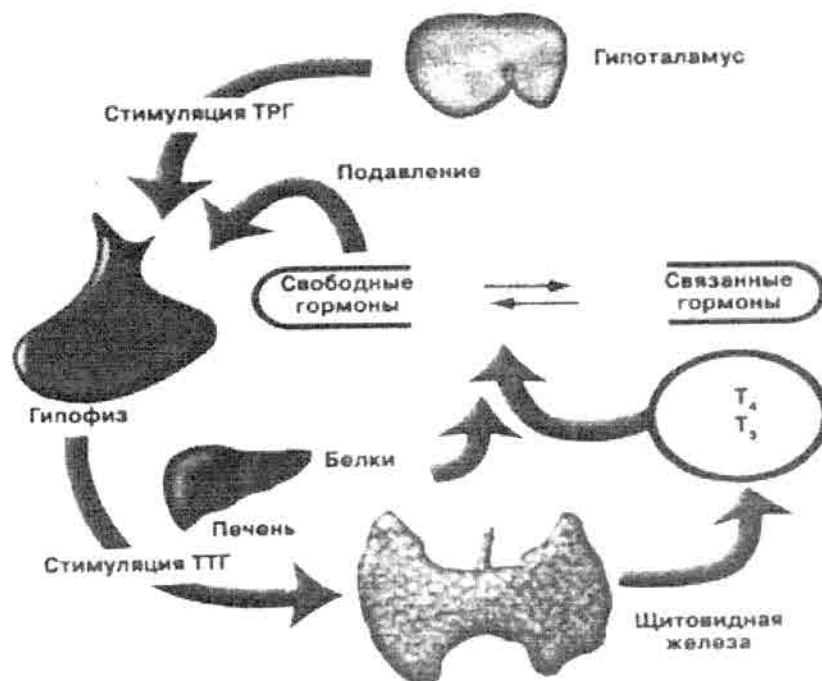


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система.

ЩЖ продуцирует T_4 и T_3 , которые циркулируют в крови в свободной и связанной форме. Уровень общей фракции тиреоидных гормонов зависит от уровня связывающих белков, которые синтезируются в печени. Свободные тиреоидные гормоны по механизму отрицательной обратной связи подавляют продукцию ТТГ в гипофизе. ТТГ, в свою очередь, стимулирует продукцию T_4

под действием 5'-дейодиназы I типа (D1). 99,9% T_4 находится в сыворотке в связанной с транспортными белками форме и только 0,03% циркулирует в свободном виде.

К транспортным белкам относятся (по убыванию значимости): тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), транстиретин и альбумин. ТСГ является основным транспортным белком тиреоидных гормонов и обладает наибольшей аффинностью к ним. За счет связывания T_4 белками предотвращается его быстрое выведение из плазмы, а период полураспада увеличивается до 5-8 дней. Транскапиллярному транспорту и, таким образом, поступлению в клетки доступен только свободный T_4 (fT4). Циркулирующий в крови T_3 связан с транспортными белками на 99%, при этом в свободной форме циркулирует 0,3% T_3 .

Тиреоидные гормоны необходимы для нормального функционирования и развития практически всех органов и функциональных систем организма. Уровень их продукции определяется физиологическими потребностями и регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза. ТТГ является гликопротеидным гормоном, который состоит из двух ковалентно связанных субъединиц - α и β . ТТГ продуцируется базофильными клетками аденогипофиза. Его высвобождение регулируется гипоталамическим трипептидом тиреотропин-релизинг гормоном (ТРГ), с одной стороны, а также уровнем свободных тиреоидных гормонов, с другой. Тиреоидные гормоны, по принципу отрицательной обратной связи, подавляют продукцию ТТГ, поддерживая динамическое равновесие в гипофизарно-тиреоидной системе (рис. 1).

3. Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности

Изменение функционирования ЩЖ у женщины происходит уже с первых недель беременности. На нее воздействует множество факторов, большая часть которых прямо или косвенно стимулирует ЩЖ женщины. Преимущественно это происходит в первой половине беременности, т. е. в тот период, когда у плода еще не функционирует своя ЩЖ, а весь эмбриогенез обеспечивается тиреоидными гормонами матери. В целом продукция тиреоидных гормонов во время беременности в норме увеличивается на 30-50%.

Физиологические изменения функционирования ЩЖ во время беременности

Гиперстимуляция ЩЖ хорионическим гонадотропином:

физиологическое снижение уровня ТТГ в первой половине беременности;

повышение продукции тиреоидных гормонов;

Увеличение продукции ТСГ в печени;

повышение уровня общих фракций тиреоидных гормонов;

увеличение общего содержания тиреоидных гормонов в организме беременной

Усиление экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода.

Дейодирование тиреоидных гормонов в плаценте.

Наиболее мощным стимулятором ЩЖ беременной, который выступает преимущественно в ее первой половине, является хорионический гонадотропин (ХГ), продуцирующийся плацентой. ХГ по своей структуре является гормоном, родственным ТТГ (одинаковые α -субъединицы, разные β -субъединицы), и в больших количествах способен оказывать ТТГ-подобные эффекты, приводя к стимуляции продукции тиреоидных гормонов. В первом триместре беременности за счет эффектов ХГ происходит некоторое увеличение продукции тиреоидных гормонов, что, в свою очередь, обуславливает подавление продукции ТТГ. Взаимоотношения продукции ТТГ и ХГ иллюстрирует рис. 2. На рисунке видно, что в первом триместре беременности уровень ХГ существенно повышен, а уровень ТТГ снижен. Далее, по мере увеличения срока беременности, происходят "зеркальные" изменения продукции этих гормонов и уровень ТТГ приходит в норму. Не менее чем у 20% женщин в первой половине беременности в норме определяется сниженный уровень ТТГ.

При многоплодной беременности, когда уровень ХГ достигает очень высоких значений, уровень ТТГ в первой половине беременности оказывается значительно снижен, а порой подавлен, практически у всех женщин.

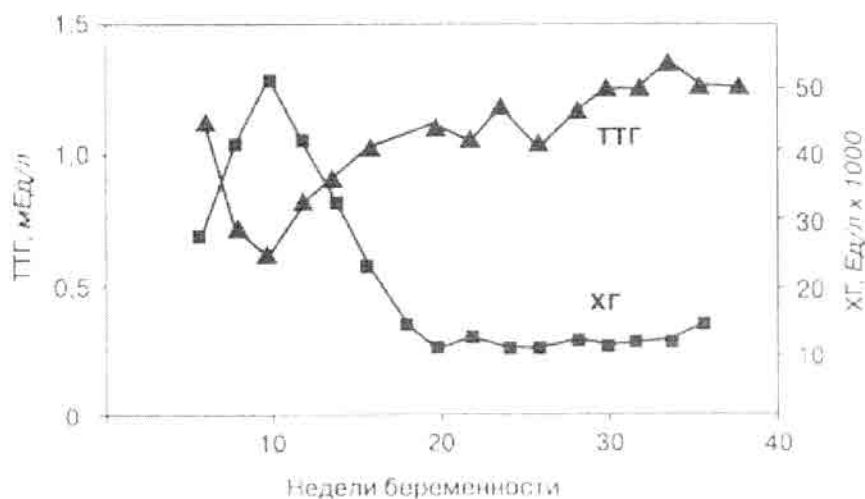


Рис. 2. Соотношение уровней ХГ и ТТГ на различных сроках беременности.

Благодаря с первых недель беременности воздействию ХГ наблюдается структурной гомологичности с ТТГ, стимулируется продукция тиреоидных гормонов ЩЖ. В связи с этим по механизму обратной связи подавляется продукция ТТГ, уровень которого на протяжении первой половины беременности определяется сниженным примерно у 20% беременных. В результате увеличения продукции тиреоидных гормонов у 2% беременных развивается транзиторный постнатальный гипертиреоз, требующий дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса. Начиная со второй половины беременности уровень ТТГ постепенно повышается.

Во время беременности происходит увеличение продукции эстрогенов, которые оказывают стимулирующий эффект на продукцию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в печени. Кроме того, при беременности увеличивается связывание ТСГ с слаловыми кислотами, что приводит к существенному снижению его клиренса. В результате к 18-20-й неделе беременности уровень ТСГ удваивается. Это, в свою очередь, приводит к связыванию с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов. Транзиторное снижение уровня последних вызывает

дополнительную стимуляцию ЩЖ со стороны ТТГ, в результате чего свободные фракции Т4 и Т3 сохраняются на нормальном уровне, тогда как уровень общих Т4 и Т3 у всех беременных женщин в норме повышен. Физиологический смысл этого феномена, возможно, заключается в том, что в организме беременной создается дополнительный резерв тиреоидных гормонов.

Уже в начале беременности происходит постепенное увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению экскреции йода с мочой и обуславливает дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ женщины. Кроме того, повышение потребности в йоде развивается в связи с трансплацентарным переносом йода, который необходим для синтеза тиреоидных гормонов ЩЖ плода.

Плацента принимает активное участие в метаболизме тиреоидных гормонов и в переносе этих гормонов и йода от матери к плоду. В плаценте функционируют дейодиназы, среди которых наибольшей активностью обладает 5'-дейодиназа III типа (D3), катализирующая дейодирование Т4 матери до реверсивного Т3 (рТ3), который в высокой концентрации содержится в амниотической жидкости. Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов. Таким образом, тиреоидные гормоны беременной могут стать дополнительным источником йода для плода, что приобретает наибольшее значение в условиях йодного дефицита. Активное дейодирование тиреоидных гормонов беременной также обуславливает косвенную стимуляцию ее ЩЖ.

4. Эмбриология и физиология щитовидной железы плода

Закладка ЩЖ происходит на 3-4-й неделе эмбрионального развития из энтодермы, как выпячивание стенки глотки между 1 и 2 парами жаберных карманов. Примерно в это же время из нервной пластинки происходит закладка центральной нервной системы (ЦНС): активно начинаются процессы дендритного и аксонального роста, синаптогенез, нейрональная миграция и миелинизация, которые не могут адекватно развиваться без достаточного количества тиреоидных гормонов. ЩЖ плода приобретает способность захватывать йод только с 10-12-й недели беременности, а синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны начинает только с 15-й недели. Примерно к этому же времени происходит созревание гипоталамо-гипофизарной системы и в крови у плода начинает определяться ТТГ.

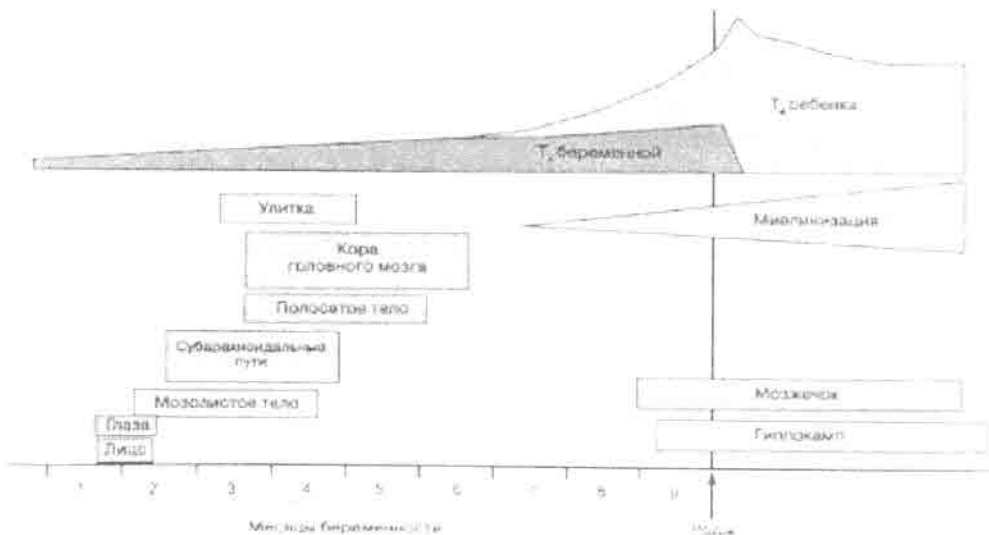


Рис. 2. Схематическое изображение формирования ЩЖ беременной и плода, а также основных этапов развития нервной системы (по С. М. De Escobar). Как следует из схемы, в первой половине беременности динамично развивается структура нервной системы, обеспечиваемая тиреоидными гормонами. Поскольку ЩЖ плода начинает продуцировать йодные гормоны достаточно поздно (только с 15-й недели беременности), то в первой половине беременности

Таким образом, практически всю первую половину беременности ЩЖ у плода еще не функционирует, а его развитие в полной мере зависит от тиреоидных гормонов беременной, продукция которых, как указывалось, в этот период в норме существенно возрастает (рис.3). Даже после начала синтеза гормонов ЩЖ плода во второй половине беременности материнские гормоны своей роли не теряют. Именно этой закономерностью обусловлен тот факт, что гипотироксинемия любого генеза будет иметь наиболее неблагоприятные последствия именно на ранних сроках беременности. В норме плацента проницаема для тиреоидных гормонов, хотя в прошлом считалось, что тиреоидные гормоны беременной через плаценту вообще не проходят. Тем не менее возможность развития и рождения ребенка с аплазией ЩЖ (врожденный гипотиреоз), формирование органов и систем которого происходило за счет тиреоидных гормонов беременной, опровергает это положение. При этом следует заметить, что явные клинические признаки гипотиреоза при рождении отсутствуют у 90% таких детей. Спустя несколько дней после родов уровень материнских тиреоидных гормонов в их крови прогрессивно падает, и если в максимально ранние сроки не будет начата заместительная терапия, у ребенка разовьются осложнения гипотиреоза. В экспериментальных работах было показано, что Т4 определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать щитовидная железа плода. Тем не менее благодаря высокой активности D3 плацента не полностью проницаема для тиреоидных гормонов. Ограниченная проницаемость плаценты для тиреоидных гормонов используется в клинической практике: при лечении тиреотоксикоза у беременных нет необходимости достижения его жесткой компенсации с нормализацией уровня ТТГ, что позволяет не назначать большие дозы тиреостатиков, которые потенциально могут проникать через плаценту и блокировать ЩЖ плода.

Материнский ТТГ не проходит через плаценту, но через нее легко проникают йод, тиреолиберин, иммуноглобулины и тиреостатики. Среди последних через плаценту и в грудное молоко хуже проникает более липофильный пропилтиоурацил (ПТУ), который, при прочих равных условиях, считается препаратом выбора для лечения тиреотоксикоза во время беременности.

Способность к "ускользанию" от эффекта Вольфа - Чайкова появляется у ЩЖ плода примерно за месяц до родов. Этот эффект заключается во временной блокаде синтеза гормонов ЩЖ при поступлении в организм человека выраженного избытка йода с последующим "ускользанием" и возобновлением процессов синтеза. Следует заметить, что эффект Вольфа - Чайкова может развиваться лишь при поступлении фармакологических доз йода, которое возможно только при длительном приеме ряда лекарственных препаратов и введении йодсодержащих контрастных агентов. Итак, в связи с отсутствием у фетальной ЩЖ способности "ускользать" от эффекта Вольфа - Чайкова хроническое введение в организм беременной мегадоз йода (например, в виде амниодарона) может спровоцировать нарушение функции ЩЖ у плода. Все это не относится к физиологическим дозам йода, которые необходимы для нормальной работы ЩЖ как беременной, так и плода.

Общие принципы диагностики заболеваний ЩЖ во время беременности

Как правило, необходимо сочетание определения уровня ТТГ и fT4.

Определение уровня общего Т4 (Т3) и использование низкочувствительных методов определения уровня ТТГ во время беременности не информативно.

Уровень ТТГ в первой половине беременности в норме понижен у 20-30% женщин.

Уровни общих Т4 и Т3 в норме всегда повышены (примерно в 1,5 раза).

Уровень fT4 в первом триместре несколько повышен примерно у 2% беременных и у 10% женщин с подавленным ТТГ.

На поздних сроках беременности в норме часто определяется низконормальный или даже погранично сниженный уровень fT4 при нормальном уровне ТТГ.

Для мониторинга терапии патологии ЩЖ, как правило, используется сочетание определения уровня fT4 и ТТГ, а в случае лечения у беременной тиреотоксикоза - одного только уровня fT4.

5. Диагностика заболеваний щитовидной железы во время беременности

Как указывалось, принципы диагностики заболеваний ЩЖ во время беременности отличаются от общепринятых.

- **Тиреотропный гормон.** Как было отмечено ранее, уровень ТТГ (вне беременности норма 0,4-4,0 мЕд/л) может быть транзиторно подавлен на протяжении первой половины беременности примерно у 20% женщин. При использовании тест-систем для определения уровня ТТГ с высокой функциональной чувствительностью (0,01 мЕд/л) чаще выявляется его умеренное снижение - 0,1-0,4 мЕд/л. Тем не менее в ряде случаев, особенно при многоплодной беременности, он может быть полностью подавлен. При использовании старых низкочувствительных методов очень часто будет выявляться нулевой уровень ТТГ, что делает использование этих тест-систем для оценки функции ЩЖ у беременных малопригодным. Наиболее низкие показатели уровня ТТГ в среднем приходятся на 10-12-ю неделю беременности. Тем не менее в отдельных случаях он может оставаться несколько сниженным вплоть до поздних сроков беременности. Подавление уровня ТТГ с повышенной частотой сочетается со рвотой беременных (*hyperemesis gravidarum*), тем не менее патогенетическая связь между этими явлениями вряд ли существует, поскольку при патологическом тиреотоксикозе (болезнь Грейвса) рвота во время беременности встречается с обычной частотой. Физиологическое снижение уровня ТТГ у беременных может потребовать проведения дифференциальной диагностики с патологическим тиреотоксикозом, особенно в ситуации, когда у пациентки определяется некоторое повышение уровня ТТ4. Осложняет ситуацию то, что в первом триместре при нормальной беременности у многих женщин имеют место симптомы, сходные с таковыми при тиреотоксикозе: тахикардия, общая слабость, похудение, высокое пульсовое давление. В целом при проведении дифференциального диагноза следует исходить из того, что в подавляющем большинстве случаев речь идет именно о физиологическом снижении уровня ТТГ, поскольку в общей группе беременных патологический тиреотоксикоз, который в этой возрастной группе практически всегда связан с болезнью Грейвса, встречается относительно редко (см. табл. 2). Кроме того, при болезни Грейвса уровень ТТГ, как правило, значительно снижен или полностью подавлен, а уровни тиреоидных гормонов повышены не погранично, а значительно. При болезни Грейвса в 50% случаев встречается эндокринная офтальмопатия и определяется увеличение ЩЖ с характерным изменением ее экоструктуры. Наряду с этим важное диагностическое значение может иметь оценка динамики уровней Т4 и ТТГ, которые в случае отсутствия патологии по мере увеличения сроков беременности будут постепенно приходить в норму. В заключение хотелось бы заметить, что для первой половины беременности характерен если не сниженный, то, по крайней мере, низконормальный уровень ТТГ. Обнаружение на ранних сроках беременности высококонормального уровня ТТГ в отдельных ситуациях может рассматриваться как показание для назначения терапии L-тироксинном (L-T4).
- **Тиреоидные гормоны.** Как указывалось, определение уровня общих тиреоидных гормонов для оценки функции ЩЖ во время беременности не информативно, поскольку он всегда будет повышен. Уровень ТТ4 в первом триместре беременности, как правило, высококонормален, но примерно у 10% беременных с подавленным уровнем ТТГ (у 2% всех беременных) превышает верхнюю границу нормы (норма 11,5-22 пмоль/л). Уровень ТТ3, как правило, меняется однонаправленно с уровнем ТТ4, но повышенным оказывается реже. В целом в определении уровня ТТ3 необходимость возникает достаточно редко. Ситуацию физиологического подавления уровня ТТГ в сочетании с повышением уровня ТТ4 иногда обозначают как транзиторный гестационный гипертиреоз. В отдельных случаях при транзиторном гипертиреозе уровень ТТ4 может повышаться до 40 пмоль/л и выше, но чаще лишь немногим превосходит норму. Как указывалось выше, эта ситуация требует дифференциальной диагностики с

болезнью Грейвса. По мере увеличения сроков беременности уровень ГТ4 будет постепенно снижаться и к концу беременности очень часто оказывается низконормальным. У части пациенток, даже не имеющих патологии ЩЖ и получающих индивидуальную йодную профилактику, на поздних сроках беременности может обнаруживаться пограничное снижение уровня ГТ4 в сочетании с нормальным уровнем ТТГ. Несмотря на то, что этот феномен несколько чаще встречается в условиях йодного дефицита, его в большинстве случаев не следует трактовать как патологию, а назначение заместительной терапии на поздних сроках беременности в этой ситуации (нормальный ТТГ, погранично сниженный ГТ4) не требуется. Снижение уровня ГТ4 связывают со значительным увеличением тироксинсвязывающей активности плазмы к концу беременности и методикой определения этого гормона. При использовании так называемых двухэтапных методов определения уровня ГТ4 вначале производится разделение фракций Т4 на связанную и свободную, после чего исследуется уровень ГТ4. При одноэтапных методах, которые наиболее часто используются в клинической практике, определение уровня ГТ4 происходит в присутствии связанной фракции, что в ситуации значительного повышения уровня ТСГ, имеющегося на поздних сроках беременности, может привести к занижению истинного уровня ГТ4. При определении уровня ГТ4 у пациенток, которые получают терапию L-тироксеном, перед забором крови для гормонального анализа препарат не принимается, поскольку в этом случае результаты исследования могут быть несколько завышены. При определении одного только уровня ТТГ прием L-тироксена перед сдачей крови никак не отразится на результатах исследования.

- **Антитела к щитовидной железе.** Среди антител к ЩЖ для диагностики ее аутоиммунной патологии целесообразно исследование одного только уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), поскольку изолированное носительство антител к тиреоглобулину встречается редко и имеет меньшее диагностическое значение. Носительство АТ-ТПО - распространенный феномен в популяции, далеко не всегда имеющий патологическое значение. В репрезентативной выборке беременных антитела с уровнем более 100 МЕд/л встречаются примерно у 10% женщин (см. табл. 2). При однократном выявлении повышенного уровня АТ-ТПО исследование этого показателя в динамике не имеет диагностического и клинического значения.
- **Ультразвуковое исследование.** Показана для дифференциальной диагностики узлового зоба при обнаружении в щитовидной железе пальпируемых и/или превышающих 1 см в диаметре узловых образований. Беременность не является противопоказанием для проведения пункционной биопсии ЩЖ.
- **Пункционная биопсия.** Во время беременности противопоказано проведение сцинтиграфии ЩЖ и использование радиоизотопных препаратов.
- **Другие тесты.**

6. Йододефицитные заболевания

Йододефицитными заболеваниями (ЙДЗ), по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода.

Недостаточность поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов ЩЖ. Но если дефицит этих гормонов сохраняется достаточно долго, то происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием ЙДЗ. Данный термин был введен ВОЗ, которая тем самым подчеркивает тот факт, что заболевания ЩЖ являются далеко не единственным и не самым тяжелым последствием дефицита йода (табл. 3).

Таблица 3. Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001)

Возрастная группа	Патология
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: умственная отсталость глухота косоглазие Микседематозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): умственная отсталость низкорослость гипотиреоз Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения йода при ядерных катастрофах

ЙДЗ являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира. Согласно данным ВОЗ (1990), 1570 млн человек (30% населения мира) имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 500 млн людей проживают в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба. Около 20 млн человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода. Спектр ЙДЗ весьма широк, при этом наиболее тяжелые из них напрямую связаны с нарушениями репродуктивной функции или развиваются перинатально: врожденные аномалии, эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в конце 90-х годов и продолжающихся по настоящее время, на всей территории Российской Федерации определяется той или иной выраженности йодный дефицит. Вопрос о внедрении всеобщего йодирования поваренной соли, которое, по данным многочисленных исследований, может ликвидировать ЙДЗ в глобальном масштабе, остается нерешенным.

6.1. Функционирование щитовидной железы во время беременности в условиях йодного дефицита

Беременность является наиболее мощным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода на организм как матери, так и плода. Все перечисленные выше механизмы стимуляции ЩЖ беременной носят физиологический характер, обеспечивая адаптацию эндокринной системы женщины к беременности и, при наличии адекватных количеств основного субстрата синтеза тиреоидных гормонов - йода, не будут иметь каких-либо неблагоприятных последствий. Сниженное поступление йода во время беременности (и даже непосредственно перед ней) приводит к хронической стимуляции ЩЖ, относительной гипотироксинемии и формированию зоба как у матери, так и у плода. В ряде исследований было показано, что даже в условиях легкого йодного дефицита уровень ТТ4 в первом триместре беременности оказывается на 10-15% ниже такового у женщин, получающих йодную профилактику.

Очень важно отметить, что термин "относительная гестационная гипотироксинемия" на сегодняшний день пока имеет лишь теоретическое обоснование, поскольку для этого состояния отсутствуют конкретные диагностические критерии. Другими словами, пока это не диагноз, который может быть установлен при гормональном обследовании беременной женщины.

Под относительной гестационной гипотироксинемией подразумевают феномен, при котором, по различным причинам, уровень Т4 у беременной женщины не достигает должного для этого физиологического состояния, но при этом сохраняется в пределах нормы для здоровых людей вне беременности. Как уже указывалось, продукция Т4 в первой половине беременности для адекватного развития плода должна увеличиться на 30-50%. В ситуации, когда женщина проживает в условиях йодного дефицита, ее ЩЖ еще до беременности функционирует, в той или иной степени затрачивая свои резервные возможности, и даже использования мощных компенсаторных механизмов в ряде случаев может не хватить для обеспечения столь значительного увеличения продукции тиреоидных гормонов. В результате гиперстимуляция ЩЖ не дает должного результата, а приобретает патологическое значение, приводя к формированию у беременной зоба. Именно с этим феноменом и связывается патогенез нарушений психомоторного развития плода в условиях йодного дефицита. Аналогичные процессы могут развиваться в ситуации, когда гормонпродуцирующая способность ЩЖ снижена каким-то патологическим процессом, например при хроническом аутоиммунном тиреоидите.

6.2. Гестационный зобогенез

Как уже указывалось, физиологическая гиперстимуляция ЩЖ беременной в условиях йодного дефицита оказывается мощным зобогенным фактором, при этом вероятность формирования зоба напрямую коррелирует с выраженностью йодного дефицита. Ряд исследований показал, что объем ЩЖ у женщин, проживающих в условиях легкого йодного дефицита, к концу беременности увеличивается на 20-40% по сравнению с этим показателем до беременности, при этом у 10-20% женщин к концу беременности происходит формирование зоба. В дальнейшем зоб, развившийся во время беременности, подвергается обратному развитию лишь в отдельных случаях.

Приведенные данные позволяют рассматривать беременность как один из факторов, действием которого объясняется большая распространенность заболеваний ЩЖ у женщин по сравнению с мужчинами.

Восполнение дефицита йода начиная с ранних сроков беременности ведет к коррекции указанных расстройств и практически полному предупреждению гестационного зобогенеза.

6.3. Йододефицитные заболевания плода

Дефицит йода обуславливает снижение интеллектуального уровня всей популяции, проживающей в условиях йодной недостаточности. Показатели умственного развития населения (IQ-индекс), проживающего в регионах йодной недостаточности, существенно (на 10-15%) ниже таковых в регионах без дефицита йода. Причиной этого является неблагоприятное воздействие даже умеренного йододефицитного состояния в период формирования центральной нервной системы, в первую очередь в перинатальном периоде.

Наряду с этим объем ЩЖ у новорожденных, матери которых на протяжении беременности получали недостаточные количества йода, существенно выше, чем в норме. В регионах йодного дефицита повышена распространенность транзиторной неонатальной гипертиротропинемии, которая является одним из показателей напряженности йодного дефицита. Тяжелый йодный дефицит может приводить к грубейшим нарушениям психического и физического развития плода (неврологический и микседематозный кретинизм).

6.4. Профилактика йододефицитных заболеваний во время беременности.

Для восполнения дефицита йода используются различные варианты йодной профилактики. Наиболее эффективным методом, рекомендуемым ВОЗ и другими международными организациями, является массовая (популяционная) йодная профилактика, которая заключается в использовании йодирования пищевой соли. Поскольку беременность является периодом наибольшего риска формирования самых тяжелых ЙДЗ, уже на этапе ее планирования женщинам целесообразно назначение индивидуальной йодной профилактики физиологическими дозами йода (200 мкг в день) в виде точно дозированных лекарственных препаратов (например, Йодомарин 100/200) или минерально-поливитаминных комплексов для беременных. Йодную профилактику целесообразно продолжать на протяжении всего периода беременности и грудного вскармливания. Принципиально подчеркнуть, что для индивидуальной йодной профилактики у беременных женщин необходимо избегать использования йододедерживающих биологически активных добавок.

Единственным существенным противопоказанием для назначения индивидуальной йодной профилактики во время беременности является патологический тиреотоксикоз (болезнь Грейвса). Носительство АТ-ТПО не является противопоказанием к индивидуальной йодной профилактике, хотя и требует динамического контроля функции ЩЖ на протяжении беременности.

Индивидуальная йодная профилактика путем дополнительного приема 200 мкг йода проводится на фоне популяционной профилактики, т. е. в семьях, в которых ожидается ребенок или он уже родился и получает грудное вскармливание, йодированная соль используется в прежнем объеме.

6.5. Лечение эутиреоидного зоба во время беременности

Наличие у пациентки эутиреоидного зоба, по поводу которого она уже получает терапию, не является противопоказанием для планирования беременности. Исключения составляют крайне редкие случаи гигантского зоба с явлениями компрессии. Основным условием для планирования беременности является надежное поддержание эутиреоза, которое, при необходимости, может быть обеспечено назначением L-тироксина.

Проблема узлового зоба будет обсуждаться отдельно.

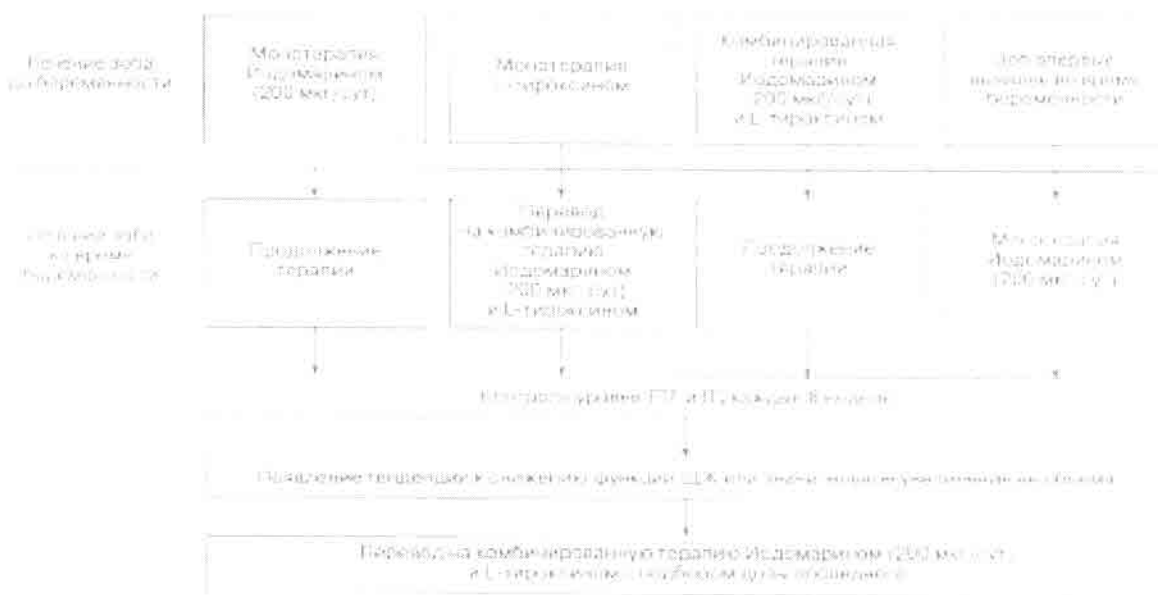


Рис. 3. Алгоритм ведения зоба во время беременности.

Принципы лечения эутиреоидного зоба во время беременности, за исключением ряда особенностей (рис. 4), существенно не отличаются от стандартных подходов, подробно описанных в литературе.

Могут использоваться три варианта терапии:

- Монотерапия препаратами йода.
- Монотерапия препаратами L-тироксина.
- Комбинированная терапия препаратами йода и L-тироксина.

В первую очередь следует исходить из того, что во время беременности нет необходимости добиваться кардинального регресса зоба. Как минимум это связано с тем, что срок беременности ограничен и за такой короткий промежуток времени существенное уменьшение объема ЩЖ и вне беременности достигается далеко не всегда. Кроме того, даже в норме, при достаточном поступлении йода, объем ЩЖ на протяжении беременности закономерно несколько увеличивается, возвращаясь к исходному после родов.

Наиболее оптимальным следует признать первый вариант терапии (монотерапия йодом). Это связано с тем, что речь, как правило, идет о молодых женщинах, у которых от монотерапии препаратами йода можно ожидать достаточного терапевтического эффекта. Кроме того, монотерапия йодом (200 мкг в день) параллельно решает и вторую проблему - обеспечивает индивидуальную йодную профилактику.

На втором месте по предпочтительности стоит комбинированная терапия препаратами йода и L-тироксина. Если женщина получала такую терапию еще до беременности, переводить ее на монотерапию препаратами йода не следует. При нормальной функции ЩЖ и небольшом ее увеличении дополнительное назначение супрессивной терапии L-тироксина (100-150 мкг в день) впервые во время беременности вряд ли целесообразно, хотя безопасно как для матери, так и для плода и в отдельных случаях может использоваться. С другой стороны, если женщина получала монотерапию L-тироксина по поводу эутиреоидного зоба, во время беременности, с целью индивидуальной йодной профилактики, целесообразно добавление 200 мкг калия йодида.

Если наряду с эутиреоидным зобом у пациентки имеются признаки, характерные для аутоиммунного тиреоидита (характерная эхографическая картина и/или повышение уровня АТ-ТПО), вопрос о назначении превентивной терапии L-тироксина должен решаться на принципах, описанных в разделе, который посвящен АИТ.

Часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда пациентка впервые приходит на консультацию во время беременности и уже принимает L-тироксин по не вполне понятным показаниям. Вне беременности такие ситуации требуют ревизии диагноза, для чего, как правило, необходима как минимум временная отмена препарата. Если речь идет о беременной женщине, вопрос об отмене L-тироксина (если имеются в виду не такие символические дозы, как 25 мкг в день и менее) необходимо отложить до послеродового периода, поскольку его отмена несет определенный риск развития у пациентки гипотироксинемии. В таких случаях, как и при подозрении на любую другую патологию ЩЖ, необходимо динамическое определение уровня ТТГ и fT4.

7. Гипотиреоз и беременность.

Под субклиническим гипотиреозом понимают изолированное повышение уровня ТТГ при нормальном уровне fT4, под манифестным гипотиреозом - сочетание повышения уровня ТТГ и снижения уровня fT4. На сегодняшний день в клинической практике в качестве диагнозов могут фигурировать только эти понятия, обозначающие дефицит тиреоидных гормонов и имеющие четкие общепринятые лабораторные характеристики. Данные клинической картины для верификации диагноза гипотиреоза не имеют значения.

7.1. Патологическое значение различных вариантов гипотироксинемии во время беременности.

Распространенность гипотиреоза среди беременных женщин составляет около 2% (см. табл. 2). В связи с этим можно сделать вывод о том, что некомпенсированный гипотиреоз может не препятствовать развитию беременности, хотя, с другой стороны,

как известно, даже субклинический гипотиреоз может стать причиной женского бесплодия.

Патологическое значение как манифестного, так и субклинического гипотиреоза во время беременности сомнений не вызывает. Гипотиреоз беременной наиболее опасен для развития плода, в первую очередь для развития его центральной нервной системы (табл. 4).

Таблица 4. Осложнения некомпенсированного гипотиреоза при беременности (объединенные данные)

Осложнение	Манифестный гипотиреоз (%)	Субклинический гипотиреоз (%)
Гипертензия, преэклампсия	22	15
Отслойка плаценты	5	0
Низкий вес плода	16,6	8,7
Внутриутробная гибель	6,6	1,7
Пороки развития	3,3	0
Послеродовое кровотечение	6,6	3,5

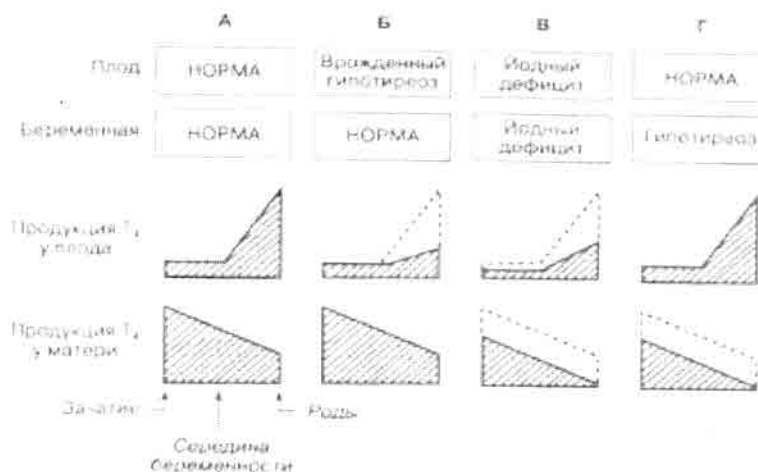


Рис. 5. Различные варианты гипотиреоза матери и беременной и плода (по Шинел Д., с изменениями)

А. Нормальная продукция тиреоидных гормонов в первой половине беременности интенсифицируется продукцией T_4 у беременной, тогда как у плода начинается только с середины беременности.

Б. При врожденном гипотиреозе у плода и нормальной функции ЩЖ у матери начало заместительной терапии в первые же дни после родов позволяет сохранить приемлемый уровень развития плода, поскольку его нервная система в первой половине беременности получает адекватное количество материнских тиреоидных гормонов.

В. При йодном дефиците плод испытывает относительную гипотиреозическую нагрузку в течение всей беременности.

Г. При гипотиреозе у матери плод испытывает гипотиреозическую нагрузку особенно в первой половине беременности.

Гипотиреоз у беременной (в том числе как результат тяжелейшего йодного дефицита) может оказать более неблагоприятное влияние на развитие нервной системы плода, даже по сравнению с врожденным гипотиреозом у ребенка (аплазия, дистония ЩЖ и др.), в ситуации, когда заместительная терапия последнего начинается сразу после рождения (рис. 5).

Дело в том, что в первую половину беременности ЩЖ у плода практически не функционирует и в норме, и при нормальной работе ЩЖ беременной развитие нервной

системы будет адекватно обеспечено как у нормального плода, так и у плода без ЩЖ (с врожденным гипотиреозом). Во второй половине беременности, в ситуации врожденного гипотиреоза, будет интенсифицироваться трансплацентарный перенос материнского Т4. Процессы миелинизации в ЦНС продолжаются и после родов, завершаясь окончательно в течение первого года жизни ребенка. Таким образом, если ребенку с врожденным гипотиреозом, который не перенес в первой половине беременности гипо-тироксинемии, в первые дни после рождения будет назначена заместительная терапия L-тироксином, развитие его нервной системы может существенно не отличаться от нормального. Другая ситуация возникает при гипотиреозе у матери: даже при наличии нормальной закладки ЩЖ у плода последствия гипотироксинемии первой половины беременности считаются необратимыми (рис. 5 В, Г).

7.2. Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности

Компенсированный гипотиреоз, по современным представлениям, не является противопоказанием для планирования женщиной беременности. Более того, следует отметить, что современные концепции лечения многих заболеваний ЩЖ, встречающихся в репродуктивном возрасте (болезнь Грейвса, рак ЩЖ), подразумевают удаление всей ЩЖ и заместительную терапию L-тироксином в последующем. В связи с этим с проблемой планирования беременности у женщин с гипотиреозом эндокринологи и врачи других специальностей будут встречаться все чаще.

При беременности повышается потребность в L-тироксине и его доза должна быть увеличена. О необходимости этого женщина должна знать заранее. Вне беременности обычная заместительная доза L-тироксина составляет 1,6-1,8 мкг на кг массы тела (около 100 мкг). Адекватной компенсации гипотиреоза соответствует поддержание уровня ТТГ в пределах 0,4-2,0 мЕд/л. Если женщина с компенсированным гипотиреозом планирует беременность, дозу L-тироксина необходимо увеличить сразу после ее наступления на 50 мкг. В дальнейшем контроль адекватности терапии осуществляется по уровню ТТГ и fT4, которые необходимо исследовать не реже чем 1 раз в 8-10 недель. Целью терапии является поддержание низконормального уровня ТТГ и высоконормального уровня fT4. Для более адекватной оценки уровня fT4 у женщин, получающих L-тироксин, последний перед сдачей крови не принимается.

Заместительная терапия гипотиреоза во время беременности

Компенсированный гипотиреоз не является противопоказанием для планирования беременности.

Во время беременности происходит увеличение потребности в Т4, что требует увеличения дозы L-тироксина.

Следует увеличить дозу L-тироксина на 50 мкг сразу после наступления беременности у женщин с компенсированным гипотиреозом.

Необходим контроль уровня ТТГ и fT4 каждые 8-10 недель.

Адекватной заместительной терапии соответствует поддержание низконормального (менее 2 мЕд/л) уровня ТТГ и высоконормального уровня fT4.

При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза L-тироксина (2,3 мкг/кг веса), 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 L-тироксина снижается до обычной заместительной (1,6-1,8 мкг/кг веса)

Если в первом триместре беременности после увеличения дозы L-тироксина произойдет некоторое подавление уровня ТТГ, дозу препарата уменьшать не следует, поскольку ТТГ и в норме в первой половине беременности снижен у 20% женщин. Увеличение дозы L-тироксина на 50 мкг женщине с компенсированным гипотиреозом не несет никакого риска передозировки, но надежно предотвращает гипотироксинемии у плода. Если не увеличить дозу L-тироксина сразу после наступления беременности, уже в первом же триместре можно увидеть не физиологичное повышение уровня ТТГ.

Очень часто еще одного увеличения дозы L-тироксина не требуется, и большая часть женщин на протяжении всей беременности получает 150-200 мкг L-тироксина. Тем не менее у многих женщин, обычно после 20-22-й недели беременности, дозу L-тироксина на основании результатов гормонального исследования следует увеличить еще на 25-50 мкг.

L-тироксин принимается ежедневно утром за 30 минут до завтрака. Если у женщины имеет место выраженная рвота в утренние часы, прием препарата необходимо сдвинуть на более поздние часы, но для обеспечения достаточной биодоступности препарата он все равно должен приниматься на голодный желудок за 30 минут до еды. Если женщина с гипотиреозом принимает карбонат кальция, в том числе в виде комплексных препаратов для беременных, его прием необходимо перенести на более позднее время (днем или вечером), поскольку карбонат кальция существенно уменьшает биодоступность L-тироксина. Обо всем этом следует помнить в ситуациях, когда у беременной, несмотря на прием достаточной дозы L-тироксина, определяется повышение уровня ТТГ.

При гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, женщине сразу назначается полная заместительная доза L-тироксина без ее постепенного повышения, которое принято для лечения гипотиреоза вне беременности. Опасаться в этом случае преходящих побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы не нужно, поскольку речь чаще всего идет о молодых женщинах без соматической патологии. Подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза во время беременности не отличаются. Если вне беременности вопрос о целесообразности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе остается дискуссионным, то во время беременности женщине однозначно показана заместительная терапия, которая проводится теми же дозами и на тех же принципах, которые были описаны для манифестного гипотиреоза. Более того, если у женщины выявлено повышение уровня ТТГ более 4 мЕд/л, ей сразу же показано назначение L-тироксина без длительных разбирательств и выяснения причины субклинического гипотиреоза, которые откладываются до послеродового периода.

У женщины с гипотиреозом, выявленным во время беременности, ориентировка на данные гормонального исследования при контроле адекватности дозы L-тироксина может быть затруднена, поскольку исходно повышенный уровень ТТГ будет снижаться относительно медленно. В этом случае исходят из расчетной дозы препарата на вес пациентки: 1,6 мкг на кг веса плюс 50-75 мкг или 2,3 мкг/кг массы тела в день.

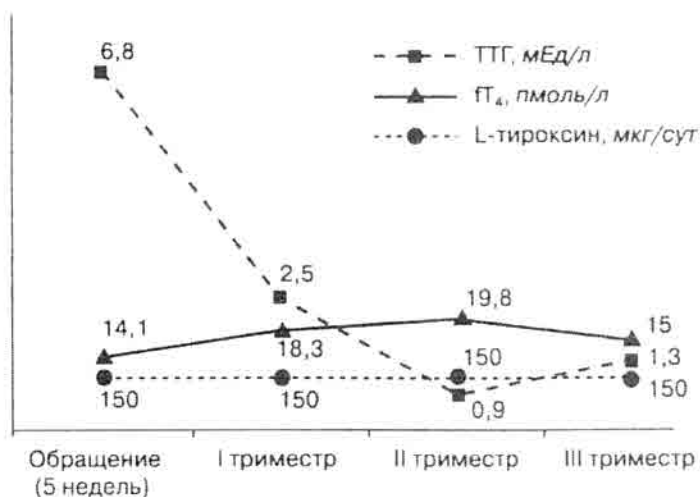


Рис. 6: Динамика дозы L-тироксина и данных гормонального исследования у пациентки с субклиническим гипотиреозом на протяжении беременности

На рис. 6 представлена динамика дозы L-тироксина и данных гормонального исследования во время беременности у пациентки с гипотиреозом. Диагноз ей был установлен до беременности, и при весе 58 кг компенсация гипотиреоза достигалась назначением 100 мкг L-тироксина. Уже на 5-й неделе беременности у пациентки

произошло увеличение уровня ТТГ, которое свидетельствовало о недостаточности дозы L-тироксина и о том, что потребность в гормоне быстро увеличилась уже на столь ранних сроках беременности. Доза L-тироксина была увеличена до 150 мкг в день, на фоне чего была достигнута компенсация. В первом триместре беременности уровень ТТГ еще не успел снизиться до целевого (менее 2 мЕд/л), но не из-за недостаточности дозы L-тироксина, а в связи с тем, что изменение уровня ТТГ происходит достаточно медленно. Если уровень ТТГ исходно, на момент постановки диагноза в начале беременности, был достаточно высоким (более 20 мЕд/л), несмотря на назначение полной заместительной дозы (2,3 мкг/кг), он может не нормализоваться и к концу беременности.

7.3. Беременность и аутоиммунный тиреоидит.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является основной причиной спонтанного гипотиреоза. Если диагностика последнего не вызывает особых сложностей (определение уровня ТТГ), то при отсутствии снижения функции ЩЖ диагноз АИТ зачастую носит лишь вероятностный характер. Основные положения рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике АИТ, утвержденные в 2002 году, заключаются в следующем:

- Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации ЩЖ, а также после обнаружения увеличения или уменьшения ее объема.
- "Большими" диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:
 - первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);
 - наличие антител к ткани ЩЖ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

При отсутствии хотя бы одного из "больших" диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

При АИТ, когда ЩЖ поражена аутоиммунным процессом, ее дополнительная физиологическая стимуляция, происходящая во время беременности, может не достичь своей цели и, как и в ситуации йодного дефицита, у женщины не произойдет повышения продукции тиреоидных гормонов, которое необходимо для адекватного развития плода в первой половине беременности. Более того, гиперстимуляция измененной АИТ железой может привести к манифестации у женщины гипотиреоза.

Таким образом, АИТ во время беременности несет риск манифестации гипотиреоза у женщины и гипотироксинемии у плода, в связи с чем для женщин с АИТ обсуждается вопрос о превентивном назначении заместительной терапии L-тироксином.

Основную сложность создает выделение среди женщин, имеющих отдельные признаки АИТ, группы с максимальным риском развития гипотироксинемии. Так, распространенность носительства АТ-ТПО с уровнем более 100 мЕд/л, как указывалось, достигает среди беременных 10%, зоба - 20% (см. табл. 2). В связи с этим, очевидно, не всякое повышение уровня АТ-ТПО свидетельствует об АИТ и о существенном риске развития гипотироксинемии. Диагностическими критериями, при выявлении сочетания которых беременной женщине целесообразно назначение превентивной заместительной терапии L-тироксином, являются:

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

При выявлении повышенного уровня АТ-ТПО без других признаков АИТ необходима динамическая оценка функции ЩЖ во время беременности (в каждом триместре). Как указывалось выше, для ранних сроков беременности в норме характерен низкий или даже подавленный уровень ТТГ. В связи с этим уровень ТТГ более 2 мЕд/л на ранних сроках беременности у женщины-носительницы АТ-ТПО может косвенно свидетельствовать о снижении функциональных резервов ЩЖ и повышенном риске развития относительной гипотироксинемии.

Возникает закономерный вопрос о том, каким образом выявить женщин-носительниц АТ-ТПО, а среди них группу с повышенным риском развития гипотиреоза, поскольку носительство АТ-ТПО не сопровождается какими-либо симптомами. Более того, как указывалось, специфические клинические симптомы чаще всего отсутствуют и при гипотиреозе, даже манифестном, не говоря уже о субклиническом. Принимая во внимание высокую распространенность носительства АТ-ТПО и гипотиреоза в популяции, а также в силу других причин, ряд авторов и крупных эндокринологических ассоциаций предложили проведение скрининга нарушений функции ЩЖ у всех женщин на ранних сроках беременности.

Аргументы в пользу проведения скрининга нарушений функции ЩЖ и носительства АТ-ТПО у беременных:



Рис. 7 Скрининг гипотиреоза и носительства АТ-ТПО у беременных (по Сидков Д., 1998, в модификации)

- Гипотиреоз и аутоиммунные тиреопатии относительно часто встречаются среди молодых женщин.
- Субклинический, а зачастую манифестный гипотиреоз не имеет специфических клинических проявлений.
- Повышенный риск акушерских осложнений при некомпенсированном гипотиреозе.
- Повышенный риск спонтанных абортс у женщин, имеющих высокие уровни АТ-ТПО (см. ниже).
- Повышенный риск прогрессирования гипотиреоза во время беременности у женщин-носительниц АТ-ТПО.
- Повышенный риск развития послеродовых тиреопатий у женщин-носительниц АТ-ТПО.

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-й недели беременности (см. рис. 7). Если уровень ТТГ превышает 4 мМЕ/л, независимо от наличия или отсутствия антител, у пациентки с высокой вероятностью имеется гипотиреоз. Этим женщинам показана терапия L-тироксинном на протяжении всей беременности, и она проводится по принципам, описанным выше. Если уровень ТТГ у носительниц АТ-ТПО составляет менее 2 мМЕ/л, назначение L-тироксина 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 мМЕ/л, целесообразно рассмотреть вопрос о назначении превентивной терапии L-тироксинном.

7.4. Антитиреоидные антитела и риск самопроизвольного прерывания беременности.

Многие работы демонстрируют, что у женщин, имеющих повышенный уровень АТ-ТПО, даже без нарушений функции ЩЖ, повышен риск спонтанного прерывания

беременности на ранних сроках. Патогенез прерывания беременности на сегодняшний день остается невыясненным, и прямая причинно-следственная связь между ним и носительством АТ-ТПО вряд ли присутствует. Возможно, антитиреоидные антитела являются маркером генерализованной аутоиммунной дисфункции, в результате которой и происходит выкидыш. Таким образом, какое-либо воздействие на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ не приводит к снижению риска прерывания беременности. Кроме того, на сегодняшний день в целом отсутствуют какие-либо меры патогенетического воздействия на аутоиммунные процессы в ЩЖ. Тем не менее следует помнить о том, что носительницы АТ-ТПО входят в группу риска самопроизвольного прерывания беременности, что требует специального наблюдения со стороны акушеров-гинекологов.

8. Тиреотоксикоз и беременность

Патологический тиреотоксикоз во время беременности развивается относительно редко. Его распространенность составляет 1-2 случая на 1000 беременностей. Практически все случаи тиреотоксикоза у беременных женщины связаны с болезнью Грейвса (БГ, диффузный токсический зоб). БГ - системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претиббиальная микседема, акропатия). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза.

По современным представлениям, выявление у беременной женщины БГ не является показанием для прерывания беременности, поскольку в настоящее время разработаны эффективные и безопасные методы консервативного лечения токсического зоба.

Последнее необходимо в связи с тем, что некомпенсированный тиреотоксикоз несет повышенный риск развития ряда серьезных осложнений как для матери, так и для плода (табл. 5).

Таблица 5. Осложнения некомпенсированного тиреотоксикоза во время беременности

Осложнения у матери	Осложнения у плода
Артериальная гипертензия	Внутриутробная задержка роста
Преэклампсия	Низкий вес плода
Отслойка плаценты	Мертворождение
Преждевременные роды	Пороки развития
Спонтанный аборт	Фетальный и неонатальный тиреотоксикоз
Анемия	
Сердечная недостаточность	
Тиреотоксический криз	

Следует заметить, что тиреотоксикоз в меньшей степени, чем гипотиреоз, приводит к снижению фертильности у женщин. Так, при тиреотоксикозе относительно нечасто встречаются нарушения менструального цикла и развивается бесплодие. Женщины, получающие консервативное лечение по поводу болезни Грейвса, сохраняют способность к зачатию. Поскольку такая беременность сопровождается повышенным риском многих осложнений, женщины репродуктивного возраста с БГ должны получать надежную контрацепцию и с ними еще на этапе выбора метода лечения необходимо обсуждать вопросы планирования беременности.

Диагностика болезни Грейвса во время беременности базируется на комплексе клинических данных и результатов лабораторно-инструментального исследования, при этом наибольшее число диагностических ошибок связано с дифференциальной диагностикой болезни Грейвса и транзиторного гестационного гипертиреоза, которая обсуждалась выше и представлена в табл. 6. Транзиторный гестационный гипертиреоз не требует какого-либо лечения и постепенно, с увеличением срока беременности, проходит самостоятельно.

Все тиреостатики проникают через плаценту и могут оказывать подавляющее воздействие на ЦЖ плода. Пропилтиоурацил (ПТУ) хуже проникает из материнской циркуляции в кровоток плода, а также из крови матери в молоко. В связи с этим ПТУ рассматривается как препарат выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных, хотя тиамазол также может использоваться с этой целью на аналогичных принципах и в эквивалентных дозах.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и транзиторного гестационного гипертиреоза

Данные обследования	Болезнь Грейвса	Транзиторный гестационный гипертиреоз
Анамнез	Болезнь Грейвса	Не отягощен
Клиническая картина	Как правило, выраженные симптомы тиреотоксикоза (тахикардия более 100 уд/мин, высокое пульсовое давление, похудение или отсутствие прибавки веса соответственно срокам беременности)	Как правило, симптомы либо вообще отсутствуют, либо они неспецифичны и могут быть характерны для нормальной беременности (сердцебиения, общая слабость, тошнота и проч.)
	Эндокринная офтальмопатия в 50% случаев	Отсутствует
Лабораторное исследование	Выраженное повышение уровней T_4 и T_3 и снижение уровня T_3/T_4 вплоть до нуля	Уровень T_3 снижен, но не до нуля, уровень T_4 повышен умеренно, как правило, не выше 30 пмоль/л. При многоплодной беременности возможно значительное повышение уровня T_4 .
	В 75% случаев определяется повышение уровня АТ-ТПО, в 90% случаев - антител к рецептору T_3	Уровень АТ-ТПО может быть повышен в силу того, что он повышен у 10% всех беременных
	Стойкое повышение уровня T_4 и подавление T_3/T_4	Постепенная нормализация уровня T_4 и T_3/T_4
УЗИ	Объем увеличен в 70% случаев, диффузная гипэхогенность	Как правило, без изменений, но эутиреоидный зоб в регионах умеренного йодного дефицита встречается у 15-20% беременных
	В 70% случаев утолщение глазодвигательных мышц	Отсутствует

Основной целью лечения тиреостатиками при беременности является поддержание уровня T_4 на верхней границе нормы (21 пмоль/л) или несколько выше нормы с использованием минимальных доз препаратов. Принципы лечения болезни Грейвса во время беременности состоят в следующем:

- Следует ежемесячно посещать эндокринолога.
- Необходимо ежемесячное определение уровня T_4 .
- Препаратом выбора является ПТУ.
- При тиреотоксикозе средней тяжести, впервые выявленном во время беременности, ПТУ назначается в дозе 200 мг в день на 4 приема.
- После снижения уровня T_4 до верхней границы нормы доза ПТУ сразу снижается до поддерживающей (25-50 мг/сут).
- Добиваться нормализации уровня T_3/T_4 и часто исследовать этот показатель нет необходимости.
- Назначение L-тироксина (схема "блокируй и замещай"), приводящее к увеличению потребности в тиреостатике, во время беременности не показано.

При чрезмерном снижении уровня ТТ4 (в нижний диапазон нормы или ниже нормы) тиреостатик под ежемесячным контролем уровня ТТ4 временно отменяется и при необходимости назначается вновь.

С увеличением срока беременности закономерно происходит уменьшение тяжести тиреотоксикоза и снижение потребности в тиреостатике, и у большинства женщин в третьем триместре последний, руководствуясь уровнем ТТ4, необходимо полностью отменить.

После родов (через 2-3 месяца), как правило, развивается рецидив (утяжеление) тиреотоксикоза, требующий назначения (увеличения дозы) тиреостатика.

При приеме малых доз ПТУ (порядка 100 мг/сут) грудное вскармливание безопасно для ребенка.

При впервые выявленной во время беременности болезни Грейвса всем пациенткам показано консервативное лечение. Это не зависит ни от размеров зоба, ни от каких-либо других факторов. То есть, даже если по данным клинической картины пациентке показано радикальное лечение (оперативное удаление ЩЖ или терапия ¹³¹I), оно переносится на послеродовой период. В качестве единственного показания к оперативному лечению тиреотоксикоза во время беременности (оптимальный срок - вторая половина беременности) в настоящее время рассматривается непереносимость тиреостатиков (выраженная лейкопения, аллергические реакции и проч.). Если принимается решение об оперативном лечении, сразу же после удаления ЩЖ (тиреоидэктомия или предельно субтотальная резекция ЩЖ) L-тироксин назначается в дозе 2,3 мкг на кг массы тела.

При тиреотоксикозе средней тяжести стартовая доза ПТУ не должна превышать 200 мг в день (по 50 мг ПТУ 4 раза в день). На фоне приема такой дозы ПТУ уровень ТТ4 в подавляющем большинстве случаев приходит к верхней границе нормы через 3-4 недели. Иногда, при менее тяжелом тиреотоксикозе, это происходит и раньше. После того как это произойдет, дозу ПТУ необходимо снизить до поддерживающей, которая вначале составляет 50-75 мг в день. Уровень ТТ4 необходимо контролировать ежемесячно, при этом доза тиреостатика, как правило, будет ежемесячно уменьшаться. Большая часть женщин на протяжении беременности получает всего 25-50 мг в день. В ряде случаев, если уровень ТТ4 не прогнозируемо чрезмерно снижается до нижней границы нормы или ниже ее, тиреостатик приходится временно отменять, а затем, под контролем уровня ТТ4, назначать вновь.

Базируясь на принципах необходимости поддержания высоконормального или несколько повышенного уровня ТТ4, после 28-30-й недели беременности тиреостатик большинству женщин необходимо полностью отменить. Закономерное уменьшение выраженности тиреотоксикоза при болезни Грейвса и снижение потребности в тиреостатике объясняется тем, что, во-первых, беременность сопровождается физиологической иммуносупрессией и снижением продукции антител к рецептору ТТГ, во-вторых, значительно увеличивается связывающая способность белков-переносчиков гормонов (в первую очередь ТСГ), что приводит к снижению свободных фракций Т4 и Т3. Кроме того, недавние исследования показали, что во время беременности изменяется баланс соотношения антител, блокирующих и стимулирующих рецепторы ТТГ.

После родов, обычно спустя 2-4 месяца, происходит утяжеление (рецидив) тиреотоксикоза, требующий назначения тиреостатиков. Очень часто этого "светлого промежутка" оказывается достаточно для безопасного грудного вскармливания, хотя назначение небольших доз ПТУ (порядка 100 мг в сутки) во время лактации безопасно для ребенка. Тем не менее послеродовое утяжеление тиреотоксикоза может быть столь выраженным, что приходится блокировать лактацию дофаминомиметиками и назначать тиреостатики в больших дозах, принятых для лечения тиреотоксикоза вне беременности.

Использование схемы "блокируй и замещай", то есть одновременного назначения тиреостатика и L-тироксина, которое широко используется для лечения болезни Грейвса, во время беременности не показано, поскольку применение L-тироксина закономерно приведет к необходимости назначения большей дозы тиреостатика, что небезопасно для плода.

Проблемы лечения болезни Грейвса во время беременности в отдельных случаях не ограничиваются ликвидацией тиреотоксикоза у женщины. Поскольку стимулирующие антитела к рецептору ТТГ проникают через плацентарный барьер, они могут вызывать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Транзиторный неонатальный тиреотоксикоз встречается всего у 1% детей, рожденных женщинами с болезнью Грейвса. При этом важно отметить, что он может развиваться не только у детей от женщин, получавших тиреостатическую терапию во время беременности, но и от женщин, которые в прошлом получили радикальное лечение болезни Грейвса (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), поскольку после удаления ЩЖ антитела могут продолжать вырабатываться на протяжении многих лет. Напротив, в ситуации, когда речь идет о пациентках, у которых развилась стойкая ремиссия после медикаментозной терапии болезни Грейвса, транзиторный тиреотоксикоз у плода развиваться не может, поскольку ремиссия заболевания свидетельствует о прекращении выработки антител.

Таким образом, у женщин, которые на протяжении беременности получают тиреостатическую терапию по поводу болезни Грейвса, и у пациенток, которые в прошлом получили радикальное лечение (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), на поздних сроках беременности (в третьем триместре) показано исследование уровня антител к рецептору ТТГ. Выявление их высокого уровня позволяет отнести новорожденного в группу повышенного риска развития транзиторного неонатального тиреотоксикоза, который в ряде случаев требует временного назначения новорожденному тиреостатиков.

В ряде случаев признаки тиреотоксикоза могут быть выявлены у плода еще до родов. К ним относятся увеличение ЩЖ у плода по данным УЗИ, тахикардия (более 160 уд/мин), задержка роста и повышение двигательной активности. В этих случаях беременной целесообразно назначение большей дозы тиреостатика (200-400 мг ПТГ или 20 мг тиамазола), при необходимости в сочетании с L-тироксидом для поддержания у нее эутиреоза. Тем не менее чаще транзиторный неонатальный тиреотоксикоз развивается после родов. Симптомы тиреотоксикоза у новорожденных включают: сердечную недостаточность, зоб, проптоз, желтуху, повышенную раздражимость и тахикардию. Определение уровня Т4 и ТТГ по возможности целесообразно проводить в пуповинной крови всех новорожденных от женщины с болезнью Грейвса.

9. Послеродовой тиреоидит.

Послеродовой тиреоидит (ПТ) является разновидностью АИТ и представляет собой транзиторную дисфункцию щитовидной железы в послеродовом периоде.

Распространенность ПТ составляет 5-9% всех беременностей. Сразу следует оговориться, что нарушение функции ЩЖ, обнаруженное у женщины на протяжении первого года после родов, в большинстве случаев связано именно с ПТ и об этом заболевании в такой ситуации необходимо думать в первую очередь. Наибольшие сложности, как будет указано ниже, связаны с дифференциальной диагностикой тиреотоксической фазы ПТ и болезни Грейвса.

ПТ является классическим примером деструктивного тиреоидита, к которому, кроме того, относятся подострый тиреоидит Де Кервена, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа и цитокин-индуцированный тиреоидит, развивающийся на фоне интерферонотерапии. Полным аналогом ПТ, который развивается вне беременности, является так называемый "молчащий" (безболезненный) тиреоидит. ЩЖ, в отличие от других эндокринных желез, обладает уникальной способностью накапливать большое количество готовых тиреоидных гормонов, которых было бы достаточно для обеспечения организма на протяжении 2-3 месяцев. Тиреоидные гормоны и другие йодированные тиронины преимущественно накапливаются в коллоиде, содержащемся в полости фолликулов ЩЖ. При любом варианте деструктивного тиреоидита по той или иной причине происходит массивное разрушение фолликулов ЩЖ, в результате чего избыток тиреоидных гормонов попадает в кровеносное русло, обуславливая симптоматику тиреотоксикоза и все свойственные для него лабораторные сдвиги. Важно отметить, что, в силу того, что

тиреотоксикоз связан не с гиперфункцией, а с деструкцией ЩЖ. при скинтиграфии будет определяться снижение или полное отсутствие накопления радиофармпрепарата. Проведение скинтиграфии - метода, который позволяет четко дифференцировать гиперфункцию ЩЖ и деструктивный тиреотоксикоз, - в случае послеродового нарушения функции ЩЖ очень часто невозможно в связи с грудным вскармливанием. Фаза деструктивного (тиреолизического) тиреотоксикоза в большинстве случаев сменяется гипотиреоидной фазой. после чего процесс, как правило, заканчивается полным восстановлением функции ЩЖ.

При ПТ деструкция фолликулов ЩЖ обусловлена транзиторной аутоиммунной агрессией. В ее патогенезе основное значение придается иммунной реактивации, или феномену "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.

К предрасположенным лицам в первую очередь относятся женщины-носительницы АТ-ТПО, у них риск развития ПТ составляет 30-50%. У женщин, перенесших ПТ, риск его развития при следующей беременности составит 70%. У женщин без АТ-ТПО ПТ развивается нечасто. Учитывая, что распространенность носительства АТ-ТПО среди беременных составляет около 10%, при этом у 50% из них развивается ПТ, становится понятной общая распространенность ПТ среди всех беременных - около 5%. Для классического варианта ПТ характерно развитие транзиторного тиреотоксикоза, как правило, через 8-14 недель после родов, за которым следует гипотиреоидная фаза (в среднем на 19-й неделе), а через 6-8 месяцев - восстановление эутиреоза. В ряде случаев ПТ сразу манифестирует гипотиреоидной фазой, после чего функция ЩЖ опять восстанавливается.

Послеродовый тиреоидит

Распространенность - 5-9% всех беременностей.

Строгая ассоциация с носительством АТ-ТПО, но у 50% женщин с АТ-ТПО не развивается.

При сахарном диабете 1-го типа и других аутоиммунных заболеваниях риск развития в 3 раза выше.

Транзиторный тиреотоксикоз через 8-14 недель после родов, гипотиреоз в среднем на 19-й неделе после родов.

Тиреотоксикоз имеет деструктивную природу (низкое накопление технеция при скинтиграфии ЩЖ) и легкое, как правило, бессимптомное течение.

Спонтанная и постепенная нормализация уровня тиреоидных гормонов в тиреотоксической фазе.

Отсутствует повышение уровня антител к рецептору ТТГ.

У 25-30% женщин развивается стойкий гипотиреоз.

При следующей беременности риск развития - 70%.

При выраженных симптомах тиреотоксической фазы назначаются β -адреноблокаторы.

Тиреостатики не показаны.

В гипотиреоидную фазу - заместительная терапия L-тироксином; через 12 месяцев L-тироксин отменяется и проводится исследование уровня ТТГ и Т4 для диагностики стойкого гипотиреоза или обнаружения восстановления функции ЩЖ.

Наиболее часто тиреотоксическая фаза ПТ не имеет выраженных клинических проявлений. Это становится понятно при динамическом наблюдении женщины-носительницы АТ-ТПО, не менее чем у 30% которых развивался ПТ, имеющий более или менее специфичные симптомы (похудение, сердцебиения, тремор) лишь у отдельных пациенток. В большинстве случаев тиреотоксикоз не выходит за рамки субклинического (изолированное снижение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов), а если это все-таки происходит, речь, как правило, идет о весьма умеренном повышении уровня Т4.

Тем не менее в ряде случаев возникают серьезные сложности дифференциальной диагностики ПТ и болезни Грейвса. Как известно, последняя тоже с повышенной частотой манифестирует в послеродовом периоде. Так, в отдельных популяциях (Япония, Швеция) в послеродовом периоде манифестирует до 40% всех случаев болезни Грейвса у женщин.

Наиболее простым и достаточно точным методом дифференциальной диагностики является сцинтиграфия ЩЖ, которая обнаружит диффузное усиление накопления РФП при болезни Грейвса и снижение или полное отсутствие его накопления при ПТ. Если женщина уже не кормит грудью, сцинтиграфия ЩЖ позволит быстро провести дифференциальную диагностику и определиться с лечением. Здесь следует заметить, что, если у женщины выявлен тяжелый тиреотоксикоз, ей потенциально всегда планируется назначение относительно больших доз тиреостатиков, что в любом случае потребует прекращения грудного вскармливания. Таким образом, в ситуации выраженного тиреотоксикоза рекомендуется прекратить кормление и провести сцинтиграфию ЩЖ.

В ситуации легкого или субклинического тиреотоксикоза прекращать кормление необходимости нет, а дифференциальную диагностику позволит провести динамическое наблюдение: при болезни Грейвса тиреотоксикоз будет стойким и прогрессирующим, тогда как при ПТ произойдет постепенная спонтанная нормализация уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. УЗИ ЩЖ в проведении этой дифференциальной диагностики поможет мало: в обоих случаях будут определяться неспецифические признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Тем не менее для ПТ не характерно значительное увеличение объема ЩЖ и, что принципиально отметить, при этом заболевании никогда не встречается эндокринная офтальмопатия. Определенную помощь может оказать определение уровня антител к рецептору ТТГ, который будет повышен при болезни Грейвса, но никак не определение уровня АТ-ТПО, который в большинстве случаев будет повышен также и при ПТ.

Учитывая деструктивный характер тиреотоксикоза при ПТ, тиреостатики в тиреотоксическую фазу не назначаются; если симптомы тиреотоксикоза значительно выражены, назначают β -адреноблокаторы.

Симптомы гипотиреоидной фазы ПТ еще менее специфичны, поскольку в подавляющем большинстве случаев речь идет о субклиническом гипотиреозе, который выявляется при динамическом наблюдении пациенток-носительниц АТ-ТПО. Тем не менее можно столкнуться с ситуацией, при которой в гипотиреоидную фазу ПТ уровень ТТГ повышается до 40-50 мЕд/л и более. Совершенно очевидно, что на протяжении первого года после родов может манифестировать и стойкий гипотиреоз, развившийся в исходе классического хронического АИТ. Дифференциальная диагностика транзиторной гипотиреоидной фазы ПТ и стойкого гипотиреоза базируется на динамическом наблюдении. Пациентке в любом случае назначается заместительная терапия L-тироксеном в дозе, необходимой для поддержания нормального уровня ТТГ. Спустя 9-12 месяцев терапия отменяется: при стойком гипотиреозе произойдет повышение уровня ТТГ, при транзиторном сохранится эутиреоз.

Дифференциальная диагностика различных фаз ПТ и стойких вариантов нарушения функции ЩЖ имеет очень большое значение. В первом случае речь идет о транзиторном нарушении с хорошим прогнозом, во втором - о патологии, которая зачастую требует пожизненной терапии. К сожалению, часто приходится сталкиваться с поспешным установлением диагноза БГ или стойкого гипотиреоза в ситуации, когда речь идет об одной из транзиторных фаз ПТ.

10. Узловой зоб

Распространенность узловых образований ЩЖ среди беременных женщин составляет порядка 4%, при этом в данном случае речь идет только о пальпируемых узлах и/или превышающих в диаметре 1 см по данным УЗИ. В подавляющем большинстве случаев выявляется узловой коллоидный пролиферирующий зоб, который не является опухолевым заболеванием ЩЖ и, как правило, не требует оперативного лечения. Кроме того, узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб, диагноз которого подтвержден при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), не является противопоказанием для планирования беременности, за исключением крупных узловых образований (более 4 см) с компрессионным синдромом. В этой ситуации более рационально планировать беременность после проведения оперативного лечения на

фоне надежной компенсации гипотиреоза. С другой стороны, если у беременной женщины выявлен крупный узловой пролиферирующий зоб (диагноз подтвержден цитологически), то, за исключением ситуаций компрессии трахеи, оперативное вмешательство откладывается до послеродового периода. Узловой и многоузловой аутиреоидный коллоидный пролиферирующий зоб не является показанием для прерывания беременности.

Как и вне беременности, при выявлении превышающего 1 см в диаметре узлового образования женщине показано проведение ТАБ. Ультразвуковой контроль существенно повышает информативность ТАБ, особенно когда речь идет о кистозных узловых образованиях. Если узловое образование выявлено во второй половине беременности, то ТАБ после беседы с пациенткой может быть перенесена на послеродовой период, поскольку такого рода манипуляции многими беременными женщинами плохо воспринимаются психологически, сопровождаясь тяжелым стрессом. Перенос ТАБ на 2-4 месяца, за исключением казуистически редкой патологии ЩЖ, не сопровождается никаким риском.

Практически единственным показанием для оперативного лечения при выявлении у беременной узлового образования ЩЖ является обнаружение рака ЩЖ при цитологическом исследовании пунктата, полученного при ТАБ. При так называемых "предварительных" (промежуточных) заключениях, в частности при фолликулярной неоплазии, вопрос об оперативном лечении откладывается до послеродового периода. Наиболее оптимальным сроком проведения операции является второй триместр беременности. После тиреоидэктомии, которая показана при раке ЩЖ, пациентке сразу же назначается заместительная терапия L-тироксеном в дозе 2,3 мкг/кг массы тела. По данным ряда авторов, при выявлении во второй половине беременности высокодифференцированной микрокарциномы ЩЖ и даже несколько более крупных дифференцированных опухолей (папиллярный или фолликулярный рак) перенос срока оперативного лечения на послеродовой период (фактически на несколько месяцев), при условии соблюдения в дальнейшем этапного алгоритма лечения (тиреоидэктомия, терапия ^{131}I), не ухудшает отдаленный прогноз заболевания.

Возвращаясь к проблеме узлового и многоузлового коллоидного зоба - наиболее частой узловой патологии ЩЖ, следует отметить, что во время беременности, вопреки ряду представлений, риск существенного увеличения узловых образований не так велик. Поскольку в подавляющем большинстве случаев при этом заболевании функция ЩЖ не нарушена, как и большинству других женщин, пациенткам во время беременности показана индивидуальная йодная профилактика физиологическими дозами йода (например, Йодомарин 200). В любом случае показан контроль функции ЩЖ с определением уровня ТТГ и fT4 в каждом триместре беременности. Вопрос о целесообразности назначения супрессивной терапии L-тироксеном, которая в ряде случаев используется для лечения узлового коллоидного пролиферирующего зоба, откладывается до послеродового периода.

11. Рак щитовидной железы.

Пациентки, которые в прошлом получали лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ), могут планировать беременность. По современным представлениям, этапное лечение ВДРЩЖ подразумевает тиреоидэктомию с последующей терапией радиоактивным ^{131}I . Кроме того, при операции выполняются различные объемы удаления шейной клетчатки и лимфоузлов. Спустя как минимум 1 год после получения ^{131}I , при отсутствии отрицательной динамики по данным периодического определения уровня тиреоглобулина, женщина может планировать беременность.

Супрессивная терапия подразумевает прием пациентами, получавшими лечение по поводу ВДРЩЖ, L-T4 в дозе около 2,5 мкг на кг веса. Женщины, планирующие беременность, продолжают получать L-тироксен в той же дозе, поскольку она практически соответствует потребности в L-тироксине беременной женщины с гипотиреозом. Наблюдение осуществляется на принципах, описанных выше в отношении пациенток с гипотиреозом.

Во время беременности не рекомендуется проводить контрольное определение уровня тиреоглобулина, особенно у женщин с сохраненным тиреоидным остатком после перадикулярных органосохраняющих операций. Помимо того, что сам по себе мониторинг уровня тиреоглобулина после таких операций малоинформативен, в норме во время беременности закономерно происходит увеличение уровня тиреоглобулина, что будет определяться и у женщин с сохраненным тиреоидным остатком.

Женщинам, получавшим лечение по поводу недифференцированного и медулярного рака ЩЖ (МРЩЖ), планирование беременности, по сегодняшним представлениям, противопоказано. Исключения составляют пациентки, которым была произведена профилактическая тиреоидэктомия по поводу различных вариантов семейных форм МРЩЖ.

12. Профилактика и лечение тиреоидной патологии у женщин во время беременности

Несмотря на то что функции ЩЖ матери и плода связаны не очень тесно, нормализация эндокринного статуса матери все же является одним из условий нормального функционирования фетальной ЩЖ.

Эффективность медикаментозного лечения во многом зависит от продолжительности заболевания, поэтому лечение выявленной патологии следует начинать как можно раньше. Проведение йодной профилактики на протяжении всего периода гестации предотвращает развитие зоба и нормализует функцию ЩЖ.

Результаты проведенных исследований отчетливо показали, что на фоне йодной профилактики происходит существенное нарастание уровня экскреции йода с мочой и уменьшение объема ЩЖ, восстанавливается и поддерживается сбалансированный баланс йода.

По рекомендациям ВОЗ (пересмотренным в 1992 г. в Брюсселе на Международном совещании по проблемам йода в продуктах питания), пищевая суточная потребность в йоде составляет 150 мкг для взрослых и 200 мкг для беременных и кормящих женщин.

В отечественной литературе в 60-70-е годы уделялось немалое внимание йодной профилактике. Широко использовалась массовая йодная профилактика - йодирование поваренной соли, выпечка йодированного хлеба. Наряду с этим подчеркивалась необходимость профилактического приема малых доз йода в виде таблеток антиструмина. В эндемических очагах проводилась групповая йодная профилактика антиструмином у детей, беременных женщин и кормящих матерей. Позднее было доказано, что доза йодидов более 500 мкг/сут может оказывать неблагоприятное воздействие и приводить к развитию транзиторного гипотиреоза новорожденных по эффекту Вольфа-Чайкова путем ингибирования секреции тиреоидных гормонов плода. В экономически развитых странах в настоящее время целесообразным считается применение у беременных йодида калия в дозе 200 мкг/сут. В труднодоступных регионах слаборазвитых стран чаще всего используют простые и легкодоступные инъекции йодированного масла.

При профилактическом и лечебном использовании препаратов йода могут возникать осложнения. На фоне не выявленных ранее очагов тиреоидной автономии возможно развитие тиреотоксикоза. Чаще всего это наблюдается после парентерального применения больших доз йодированного масла. Возможна манифестация аутоиммунного тиреоидита, частота которого среди женщин составляет до 4,5%.

Лечение левотироксеном преследует цель подавить уровень ТТГ в крови.

Во многих исследованиях доказано, что такая терапия уменьшает объем ЩЖ. Основными показаниями для лечения Т₄ должны служить спорадический зоб в регионах с достаточным содержанием йода, а также наличие аутоиммунного процесса или подозрение на него.

Эффективно также применение комбинации йода с левотироксеном. Показаниями к назначению комбинированного лечения служат синдром йододефицитного зоба, а также выраженная недостаточность йода и наличие в анамнезе зоба.

Добавление к терапии йода обосновывалось необходимостью возмещения потерь интратиреоидного йода, которая развивается на фоне монотерапии левотироксеном.

После комбинированного лечения в дальнейшем возможно поддержание редуцированного объема ЩЖ при заместительной терапии 100 мкг йодида калия ежедневно. При монотерапии левотироксеном подобное профилактическое назначение йодида менее эффективно.

Преимущества терапии препаратами с фиксированной комбинацией 100 мкг левотироксина и 100 мкг йодида: менее выраженное подавление уровня ТТГ крови по сравнению с таковым при использовании левотироксина в дозе 150 мкг; аналогичное или более выраженное уменьшение объема ЩЖ по сравнению с таковым при монотерапией 100 мкг левотироксеном; снижение частоты возникновения йодиндуцированного тиреоидита и автономии ЩЖ. Кроме того, не требуется длительный подбор дозы левотироксина; метод лечения прост и позволяет избежать негативных последствий кратковременного перерыва в лечении. Недостатки комбинированной терапии: у некоторых пациентов прием стандартной дозы левотироксина может приводить к подавлению уровня ТТГ в большей степени. В этих случаях следует индивидуально подбирать дозу комбинации левотироксина и йодида; возможно возникновение йодиндуцированного гипертиреоза. Однако небольшое количество йода (100 мкг/сут) даже при наличии автономии ЩЖ, скорее всего, является безопасным.

При беременности на фоне ДТЗ еще до начала 80-х годов проводили лечение тиреотоксикоза. Отсутствие лечения ДТЗ может сопровождаться трансплацентарным переносом антител и врожденным тиреотоксикозом.

Длительное время применение тиреостатических препаратов у беременных считалось невозможным; для лечения ДТЗ рекомендовались только йодиды, которые, в свою очередь, не могли ликвидировать основное патогенетическое звено ДТЗ - выработку антител. С середины 70-х годов кардинально изменился подход к ведению беременных, страдающих эндокринными нарушениями, и в настоящее время используются только препараты из группы тионамидов: либо тиамазол 20 мг/день, либо пропилтиоурацил 100 мкг/день. Препаратом выбора считается пропилтиоурацил, так как он менее растворим в жирах и в большей степени связывается с белками, кроме того, он меньше подвержен трансплацентарному переносу.

Из-за возможного развития гипотиреоза у плода во время беременности противопоказано назначение больших доз тионамидов в сочетании с левотироксеном. Было показано, что при компенсации тиреотоксикоза у женщин с ДТЗ тиамазолом, встречаемость аномалий плода не отличалась от популяционной (менее 1%). Таким образом, эффективность лечения тиреотоксикоза превышает вероятность возможного тератогенного влияния тиамазола. Интеллектуальное развитие детей у матерей, леченных тиамазолом во время беременности, вполне нормальное.

Известно, что беременность оказывает иммуносупрессивное действие при болезни Грейвса, приводя в некоторых случаях к неполной и временной ремиссии.

Это позволяет иногда отменить терапию в последние месяцы беременности. При необходимости во время вскармливания грудью назначают низкие дозы тионамидов (до 150 мг пропилтиоурацила) в связи с возможностью поступления тиреостатических препаратов с грудным молоком к ребенку. Исход беременности благоприятен у женщин, у которых развился эутиреоз на фоне терапии пропилтиоурацилом. По мнению К. Hashizume и соавт., дополнительное назначение L-тироксина после достижения с помощью меркаптоимидазола ремиссии при ДТЗ во время беременности может служить мерой профилактики рецидива.

Терапия радиоактивным йодом во время беременности противопоказана, а хирургическое лечение показано в исключительных случаях при плохих результатах медикаментозной терапии, тяжелой лекарственной аллергии, очень большом зобе, сочетании со злокачественным процессом в ЩЖ или при необходимости использования больших доз тионамидов для поддержки эутиреоза.

Наиболее безопасным сроком для выполнения тиреоидэктомии является II триместр беременности.

Дискутабельным является вопрос о планировании беременности и подготовке к ней у женщин с ДТЗ. По мнению ряда авторов, предпочтение следует отдавать субтотальной тиреоидэктомии ввиду более быстрого наступления эутиреоидного состояния после

хирургического лечения. Некоторые авторы полагают, что после лечения антитиреоидными препаратами при поддержании минимальными их дозами эутиреоидного состояния можно разрешить женщине беременность. Другой вариант предполагает предшествующее лечение радиоактивным йодом. При условии нормализации функции ЩЖ разрешается наступление беременности через 1 год после терапии. Нет данных, свидетельствующих о повышении частоты аномалий развития после лечения ¹³¹I.

Лечение гипотиреоза проводится, как правило, с помощью заместительной терапии L-тироксином, которую при беременности и кормлении грудью следует рассчитывать с учетом повышенной потребности в препарате, что было доказано уже в начале 90-х годов.

Даже если беременная получает L-тироксин по поводу гипотиреоидного зоба, но живет в эндемичной местности, это не исключает необходимости приема йодида калия, так как через плаценту левотироксин не проникает.

Таким образом, профилактика и своевременно начатое лечение тиреоидной патологии у беременных позволяют значительно снизить частоту заболеваний ЩЖ как у матери, так и у ребенка и будут способствовать в значительной степени повышению показателей здоровья и интеллектуального потенциала нации.

13. Планирование беременности у женщин с патологией щитовидной железы.

По современным представлениям, подавляющее большинство женщин с патологией ЩЖ после проведения соответствующего лечения под наблюдением эндокринолога могут планировать беременность, которая при адекватном контроле не будет сопряжена с существенным повышением риска акушерско-гинекологических осложнений и развития патологии у плода. Беременность без отлагательств (при отсутствии других противопоказаний) может планироваться:

- У женщин с компенсированным первичным гипотиреозом, развившимся в исходе АИТ или хирургического лечения неопухолевых заболеваний ЩЖ.
- У пациенток с различными формами эутиреоидного зоба (узловой, многоузловой, смешанный), когда отсутствуют прямые показания для оперативного лечения (значительный размер узлового зоба, компрессионный синдром).
- У женщин, у которых выявляется носительство антител к ЩЖ при отсутствии нарушения ее функции.

У всех женщин, которые относятся к перечисленным группам, во время беременности необходима динамическая оценка функции ЩЖ, подразумевающая определение уровня ТТГ и ГТ4 в каждом триместре беременности. Женщинам с зобом, кроме того, проводятся контрольные УЗИ. Женщины с некомпенсированным гипотиреозом в исходе АИТ или после оперативного лечения неопухолевой патологии ЩЖ могут планировать беременность после достижения эутиреоза на фоне заместительной терапии L-тироксином. Если женщина по поводу токсического зоба получала терапию ¹³¹I, то при условии поддержания эутиреоза (либо на фоне заместительной терапии L-тироксином, либо, реже, без нее) беременность может планироваться примерно через 6-12 месяцев после лечения.

Пациенток с тиреотоксикозом (учитывая возраст, чаще всего речь идет о болезни Грейвса) необходимо информировать о необходимости надежной контрацепции до полного излечения заболевания. Помимо простого информирования, необходимо обсуждение с пациенткой конкретных методов контрацепции, выбор наиболее надежных. Если принято решение о проведении курса тиреостатической терапии длительностью 12-18 месяцев (небольшой размер зоба, отсутствие неудачных курсов терапии тиреостатиками в прошлом), женщину необходимо сразу информировать о том, что вероятность достижения стойкой ремиссии составляет около 30%. В результате беременность, даже если женщина попадет в эти 30%, неизбежно будет отложена приблизительно на 2 года (как минимум полгода на то, чтобы убедиться в сохранении эутиреоидного состояния). Если планировать терапию ¹³¹I, как указывалось, беременность откладывается примерно на 1 год. Наиболее быстро вопро-

решается при оперативном лечении, которое при болезни Грейвса подразумевает удаление всей ЩЖ, обеспечивающее полную гарантию невозможности рецидива тиреотоксикоза, в том числе и во время планируемой беременности. После удаления ЩЖ женщина сразу же начинает получать полную заместительную дозу L-тироксина и в ближайшие сроки может планировать беременность. Об этих особенностях всегда следует помнить при планировании лечения болезни Грейвса у женщин репродуктивного возраста.

В ситуации, когда речь идет о женщине позднего репродуктивного возраста, которая планирует беременность, а также при наличии у женщины бесплодия и при планировании использования репродуктивных технологий (ЭКО и др.) наиболее оптимальным методом лечения болезни Грейвса, вне зависимости от размера зоба, следует признать оперативное удаление ЩЖ, которое позволяет наиболее быстро перейти к решению проблемы планирования беременности (лечения бесплодия).

14. Психологические аспекты наблюдения пациенток с заболеваниями щитовидной железы во время беременности.

Данные многочисленных исследований, посвященные патологии ЩЖ у беременных женщин, позволили прийти к двум положениям, которые необходимо соотносить при подходе к каждой пациентке. Во-первых, патология ЩЖ во время беременности несет определенный риск нарушения развития плода, но, во-вторых, при соблюдении описанных в прошлом разделе условий она не может рассматриваться как противопоказание к планированию беременности. Гиперболизация какого-то одного из этих положений неизбежно нанесет вред пациентке.

Как было показано в ряде исследований, определенный риск несет даже такой распространенный феномен, как носительство АТ-ТПО, не говоря уже о простом проживании в регионе легкого йодного дефицита. При этом следует исходить из того, что нарушение психического и физического развития новорожденного определяется не одним десятком других факторов, большая часть которых до настоящего времени остается неизвестной. Если принять во внимание распространенность любых изменений со стороны ЩЖ, которые относятся к патологическим, то их абсолютное большинство (повышение уровня антител к ЩЖ, эутиреоидный зоб, как диффузный, так и узловой) относительно безобидны, достаточно легко корригируемы и не должны восприниматься в качестве препятствия для планирования беременности. Более того, при выявлении практически любой патологии ЩЖ во время беременности категорически противопоказано психологическое давление на женщину, сопровождающееся высказываниями прогнозов в отношении развития ее будущего ребенка. Любое высказывание в отношении здоровья будущего ребенка может нанести тяжелую психологическую травму женщине. В связи с этим при назначении контрольных исследований и даже рекомендаций не следует чрезмерно акцентировать женщину на их значимости и всевозможных рисках.

Прерывание беременности при выявлении практически любой патологии ЩЖ в настоящее время не показано. Ситуацией, которая требует аккуратного обсуждения этого вопроса с женщиной, является обнаружение у нее манифестного гипотиреоза (по данным не менее чем двукратного гормонального обследования) на ранних сроках беременности, поскольку именно эта патология сопровождается наибольшим риском нарушения развития нервной системы плода. Это обсуждение не должно носить императивных рекомендаций. Женщине необходимо как можно более деликатно объяснить, что существуют данные о том, что относительный риск (который существенно отличается от индивидуального) возникновения некоторых нарушений развития плода в ее ситуации повышен. Следует помнить о том, что очень часто речь идет о желанной беременности, которая наступила после долгих лет лечения репродуктивной патологии, либо ей предшествовали самопроизвольные прерывания беременности. В этом случае женщина практически всегда отказывается от прерывания беременности. Психологическое воздействие и запугивание не принесет ничего, кроме вреда, пациентке и ее будущему ребенку.

Основным условием осуществления описываемых в этом методическом пособии принципов является наличие подготовленных специалистов в этой области эндокринологии. Как уже неоднократно указывалось, интерпретация результатов лабораторных исследований во время беременности существенно отличается от традиционных. В связи с этим безусловно необходимое широкое обследование беременных женщин с целью выявления у них нарушений функции ЩЖ, помимо потенциальной пользы, для многих несет определенную опасность. Эта опасность заключается в том, что с высокой долей вероятности у пациентки могут быть выявлены изменения, которые либо относительно безобидны и чаще всего требуют простого наблюдения (АТ-ТПО при эутиреозе), либо просто нормальны для беременности (подавленный в первом триместре ТТГ или высокий уровень общего Т4). При этом отсутствие специалиста, который может грамотно их интерпретировать, вовлечет женщину в цепь ненужных исследований, приведет к назначению ей небезопасных препаратов (тиреостатики), тяжело травмирует ее психологически и в конечном счете даже может привести к прерыванию беременности. Таким образом, внедрению программ скрининга нарушений функции ЩЖ у беременных должна предшествовать методическая работа по обучению эндокринологов принципам диагностики и лечения, которые кратко описываются в этом пособии.

15. Заключение.

Таким образом, профилактика и своевременно начатое лечение тиреоидной патологии у беременных позволят значительно снизить частоту заболеваний ЩЖ как у матери, так и у ребенка и будут способствовать в значительной степени повышению показателей здоровья и интеллектуального потенциала нации.

16. Список использованной литературы:

1. Клинические рекомендации Американской тиреодологической ассоциации по диагностике и ведению пациенток с заболеваниями щитовидной железы при беременности и в послеродовом периоде (2017).
2. Клинические рекомендации Американской тиреодологической ассоциации по лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде (2011)
3. «РМЖ (Русский Медицинский Журнал)». 1994-2018.
https://www.rmj.ru/articles/akusherstvo/Zabolevaniya_schitovidnoy_ghelezy_i_beremennosty/#ixzz5K1EG8uXf
4. Руководство по акушерству (Сидорова И.С., Кулаков В.И.) - 2006 год
5. Медицинская энциклопедия MEDDAILY.INFO
<http://meddaily.info/?cat=article&id=1137>
6. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. и др. Заболевания щитовидной железы и беременность (акушерские и перинатальные аспекты) // Всероссийская конференция с международным участием «Клиническая морфология щитовидной железы». Белгород, 2004. С. 51–53.

Рецензия

на научно-исследовательскую работу, предусмотренная программой производственной практики «Производственная клиническая практика модуль Акушерство (помощник врача стационара, научно-исследовательская работа)» обучающегося 4 курса по специальности 31.05.02 Педиатрия 3 группы

Бочаровой Марины Алексеевны

на тему:

« Заболевания щитовидной железы и беременность. Профилактика и лечение йододефицитных состояний у беременных и родильниц»

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с требованиями написания НИР при прохождении производственной клинической практики по акушерству. Данное исследование имеет четкую структуру и состоит из введения, основной части, заключения, списка литературы.

Работа написана грамотным научным языком. Тема является актуальной в современном акушерстве. Четко сформулирована цель, поставлены конкретные задачи. Введение достаточно содержательное и емкое. В результате четкого изложения цели работы в основной части научно-исследовательской работы присутствует логичность, четкость, последовательность. Наличие ссылок показывает детальную работу с научной литературой.

Список литературы включает разнообразные источники, оформление с недочетами, устаревшие источники литературы.

В целом работа заслуживает хорошей оценки.

Оценка 86 баллов (хорошо)

РЕЦЕНЗЕНТ: Солтыс П.А. (Солтыс П.А)