



Ш. Ш. Раджабова, Н.С.-М.Омаров

“Беременность и заболевания щитовидной железы”



Махачкала 2005

Ш.Ш.Раджабова., Н.С.-М.Омаров.

**«Беременность и заболевания
щитовидной железы»**

Махачкала 2005г.

ББК 54.151+57.16
УДК 616.4+618

Р-15 Раджабова Ш.Ш., Омаров Н.С-М. «Беременность и заболевания щитовидной железы». – Махачкала: ООО «Радуга-1», 2005-136с.

В монографии впервые с позиции перинатального акушерства и современной эндокринологии изложены сложные вопросы взаимоотношения в системе мать- плацента – плод у беременных женщин с патологией щитовидной железы. Представлена усовершенствованная система пренатальной подготовки и родоразрешения, ведение неонатального периода.

Авторами показано, что использование современных медицинских технологий при беременности на фоне патологии щитовидной железы значительно улучшает исход ее как для матери, так и для плода.

Книга может быть полезна как акушерам - гинекологам, так эндокринологам и неонатологам.

ББК 54.151+57.16
УДК 616.4+618

© Типография «Радуга-1», 2005

ПРЕДИСЛОВИЕ

Главной целью акушерской науки и практики является обеспечение безопасности деторождения как для матери так и для ребенка. Особенности течения гестационного периода и его исход во многом определяются состоянием материнского организма и в том числе щитовидной железы матери.

По данным официальной статистики, темп прироста частоты дисфункции щитовидной железы у беременных РФ за период с 1991 по 1998 гг. составил 1.7%. Это связано с тем, что 70.5% территории РФ эндемичны по зобу, а йододефицитная профилактика не проводилась более 25 лет.

Для Дагестана с его различными климато-географическими поясами, этническим многообразием, укладом жизни, характером питания исследование особенностей гестации у беременных с заболеванием щитовидной железы является одной из приоритетных проблем [104,180]. Зоб, распространенный в йододефицитных районах, усугубляет негативные тенденции в состоянии здоровья детей, сформировавшихся на фоне пренатальной недостаточности йода.

В условиях йодного дефицита в организме беременной женщины происходят значительные изменения гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений, связанных с повышенной потребностью в тироксине, в результате этих процессов щитовидная железа увеличивается. На территориях с пониженным йодным обеспечением отмечается выраженное увеличение объема щитовидной железы, его прирост за беременность колеблется в среднем от 16 до 31%. Наряду с этим почти у 9-10% женщин на фоне беременности развивается зоб [15,22,138]. По данным исследователей, распространенность эндемического зоба в РД колеблется от 50 до 79%, что можно расценивать как тяжелая степень эндемии.

В течение последних лет в центре внимания исследователей находится проблема изучения клинических особенностей гестации у беременных с заболеваниями щитовидной железы. Это связано с осложненным течением беременности у этих женщин, необходимостью применения длительной корректирующей терапии из-за проявлений нарушения процессов адаптации новорожденного [8,56,66,180].

Патология щитовидной железы во время беременности приобретает все большее распространение. Это связывают с изменением эко-

логической, радиологической обстановки и характером питания.

С наступлением беременности в организме женщины возникают сложные гормональные изменения, направленные на обеспечение нормального течения беременности, родов, правильное развитие плода [106,107].

Гормональный гомеостаз во время беременности обеспечивается включением эндокринной функции фето-плацентарного комплекса и характерным изменением показателей функционального состояния различных эндокринных желез женщины (гипофиза, щитовидной железы, коры надпочечников) [13,81,125].

Заболевания щитовидной железы трудно диагностировать и лечить [37,43,80].

По данным исследователей, именно дисбалансу гормонов щитовидной железы во время беременности у матери отводят ведущую роль в психоневрологическом развитии детей .

Большое значение в регуляции репродуктивной функции женщины принадлежит щитовидной железе [107,155]. Установлено, что у женщин с патологией щитовидной железы наблюдаются различные осложнения в течение беременности и родов, в развитии плода и состоянии новорожденного (преждевременные роды, недоношенность, врожденные уродства плода и др.) [88,168,187]. Особо неблагоприятное влияние на процесс репродукции оказывает гипотиреоз, при котором часто наблюдается невынашивание беременности. В работах последних лет имеются указания на увеличение частоты заболеваний гипотиреозом у женщин детородного возраста [87,104,114]. Это увеличение вызвано, по-видимому, нарастанием частоты аутоиммунного тиреоидита и диффузного зоба.

До настоящего времени не определены точные механизмы, позволяющие объяснить важность и необходимость нормального функционирования щитовидной железы матери для физиологического протекания гестационного процесса и здоровья доношенного ребенка.

Имеются данные [30,42,91,99] о том, что тиреоидные гормоны играют исключительно важную роль в процессах морфогенеза, дифференцировки органов и тканей, в развитии костной и легочной тканей, центральной нервной системы. Известно также [107,160], что в течение гестационного процесса между материнским организмом и плодом существуют определенные соотношения различных гормонов, в том числе тиреоидных. Имеется мнение (24,108) о том, что ги-

гофизарно-тиреоидная система плода в норме не зависит от аналогичной системы матери, а находится под влиянием автономной регуляции. До сих пор неизвестно, изменяются ли соотношения тиреоидных гормонов в системе мать-плод при патологии щитовидной железы у матери.

В связи с вышеизложенным, актуальным является изучение клинических особенностей беременности, родов и отдаленных последствий йододефицита для женщины и ребенка в зависимости от характера и степени изменения показателей функции гипофизарно-тиреоидной системы.

ГЛАВА I.

Особенности течения беременности, родов у женщин с болезнями щитовидной железы

Современные представления о йододефицитных заболеваниях, их медицинские и социально-экономические последствия.

В обширном спектре экстрагенитальной патологии, негативно и нередко катастрофически влияющей на репродукцию и беременность, плод и роды, новорожденного и лактацию, а в итоге - на здоровье матери и ребенка, ведущая роль объективно принадлежит эндокринным заболеваниям [7,12,13,81]. В их числе первое место занимают болезни щитовидной железы (ЩЖ), среди которых с многократным преобладанием демографически лидируют по распространенности и тяжести медицинских и социально-экономических последствий йододефицитные заболевания (ЙДЗ), обусловленные широкомасштабным биосферным йододефицитом в комплексе с усугубляющейся экологической ситуацией, недоеданием и/или дисбалансом в питании и другими неблагоприятными факторами [28,29,31,40,46,53,55,72,84,86,97,100,116,124,179,180].

Природный дефицит йода, предопределенный геохимическими особенностями, сложившимися примерно 10 тыс. лет назад в эпоху последнего оледенения, и отягощенный все нарастающей производственной деятельностью человека, является основным этиологическим фактором ЙДЗ и в первую очередь эндемического зоба, доля которого достигает 90% в структуре всей тиреоидной патологии, наблюдающейся в йододефицитных ареалах. В условиях биосферной йодной недостаточности от легкой до тяжелой степени, по последним данным ВОЗ [180], проживает треть населения планеты (около 2 млрд. человек), здоровью которого серьезно угрожает развитие ЙДЗ [97,98].

В мировую медицинскую науку и практику понятие "йододефицитные заболевания" – Jodine Deficiency Disorders (JDD) – было введено в начале 80-х годов прошлого века основоположником концепции ЙДЗ австралийским ученым Базилом Хетцелем при поддержке ВОЗ.

В дальнейшем экспертами ВОЗ, совместно со специалистами

Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ) и Международным комитетом по контролю за ЙДЗ (JCCIDD), возглавляемого Б. Хетцелем, разработаны стратегия и основы тактики национальных программ предотвращения, контроля и ликвидации ЙДЗ к 2000 г. [34,58,122,135,136,141,143,144, 169,179,180].

Наряду с этим на протяжении последнего десятилетия почти ежегодно выходят в свет основополагающие документы ВОЗ, в которых находят отражение по существу все научно-практические проблемы, связанные с ЙДЗ.

Весь спектр йододефицитной патологии, начиная с внутриутробного периода, представлен в возрастном аспекте, что, естественно, имеет непосредственное отношение к акушерско-гинекологической науке и практике и призван сыграть в этом плане определяющую, на наш взгляд, роль [26,60,32,76,77].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2001), к патологии внутриутробного периода отнесены обусловленные йододефицитом аборт, мертворождения, врожденные аномалии, повышение перинатальной и детской смертности, неврологический (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) и мексидематозный кретинизм (умственная отсталость, низкорослость, гипотиреоз), психомоторные нарушения [8,56,66,83,180].

Для новорожденных характерным является неонатальный гипотиреоз; для детей и подростков – нарушения умственного и физического развития; для взрослых – зоб и его осложнения, и, наконец, для всех возрастов – зоб, гипотиреоз, нарушения когнитивной функции и повышение поглощения радиоактивного йода в условиях радиоактивного загрязнения [8,9,66,68,70,71,72,74,83,93,126,128,180].

При рассмотрении этого перечня йододефицитной патологии ясно, что в него наряду с явными болезнями включены состояния, нарушения и даже такие последствия, как “повышение” смертности и увеличение поглощения радиоактивного йода. В отечественных публикациях и официальных документах вместо собирательного понятия “йододефицитные заболевания” встречаются термины: “йододефицитные состояния” (ЙДС), “йододефицитные расстройства” (ЙДР), которые нам представляются менее удачными, нежели ЙДЗ. Хотя, справедливости ради, следует отметить, что все они по существу далеки и в то же время в чем-то близки к всеобъемлющему английскому термину “disorder” (беспорядок, от order-порядок) и имеют, по-

видимому, одинаковые права на употребление, наряду и с такими сравнительно редко употребляемыми понятиями, как йододефицитные нарушения, поражения, патологические состояния и т.п.

Главное, однако, заключается в том, что, как подчеркивается в отечественных публикациях и в единичных пока монографиях, посвященных проблемам ЙДЗ [40,117,118], экспертами ВОЗ был существенно расширен спектр йододефицитной патологии, которая вышла далеко за рамки поражений сугубо ЩЖ.

Вместе с этим в доступной литературе нам не встретилось указаний на то обстоятельство, что рекомендуемый ВОЗ [180] перечень ЙДЗ и их тяжелейших последствий, присущих гестационному периоду, плоду и новорожденному, кардинальным образом вторгается в прочно устоявшиеся традиционные представления, сложившиеся в акушерской науке и практике о патологии и осложнениях беременности и родов, болезнях плода и новорожденного, их исходах и т.п.

Ведь до сих пор остается неизменным положение о том, что любые экстрагенитальные заболевания лишь влияют в той или иной степени на эмбриогенез и гестацию, плод и новорожденного и не могут рассматриваться в качестве ведущего патогенетического и, тем более, этиологического фактора гестационной, фетальной или неонатальной патологии [125].

В связи с этим естественно, возникает немало вопросов и проблем, сама постановка которых, на первый взгляд, может вызывать, по меньшей мере, сдержанное удивление. С другой стороны, на основании рекомендаций экспертов ВОЗ [180] и, в частности, приведенного выше перечня ЙДЗ становятся не только вероятными, но и вполне правомерными, к примеру, такие диагнозы: выкидыш (аборт) или преждевременные роды йододефицитного, или ,в сомнительных ситуациях, преимущественно или предположительно, йододефицитного генеза. Тем более, что «Йододефицитными заболеваниями, по определению ВОЗ, обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода» [40].

Наиболее часто встречающимся заболеванием, распространенность которого приобрела по существу пандемический, а, точнее говоря, глобальный характер, является йододефицитный зоб, который по традиции продолжают называть в отечественной литературе эндемическим [1,26,40,51].

Еще в 1960 году ВОЗ было определено, что число пораженных зубом людей в мире составляло 200 миллионов человек. К концу прошлого столетия их количество возросло до 600-665 миллионов [53,180].

В начале 90-х годов эндемический характер распространенности зоба отмечался в 110 странах мира [168], т.е. возрос более чем в три раза.

Впечатляют, следовательно, не только масштабы, но и темпы роста заболеваемости йододефицитным зобом. Таким образом, из приведенных фактов следует, что в среднем на нашей планете эндемический зоб отмечается у каждого 10 жителя земли и, значит, является самой распространенной патологией в структуре и эндокринной, и даже всей человеческой патологии [93].

Эндемический зоб в современных условиях наиболее широко распространен в странах со сравнительно низким уровнем экономического развития. Однако, даже в целом ряде государств благополучной Европы есть регионы, где йододефицитный зоб встречается чаще средней его распространенности в мире. По последним данным, частота зоба варьирует в Польше от 25.4% до 50.9%, в Болгарии- от 16% до 61%, в Хорватии- от 26% до 32%. Практически только Англия, Исландия, Норвегия, Швеция и Финляндия свободны от этого заболевания [65,66,129,130,145].

В Китае число пораженных йододефицитным зобом до 1978 г. достигало 304 миллиона и в результате проводимой в последующем тщательной профилактики йодной недостаточности, эта цифра снизилась до 8 миллионов, т.е. почти в 40 раз. Эндемический зоб представляет серьезную проблему для таких стран, как Индия и Непал, где в йододефицитных регионах его частота достигает 60-80% [65].

В Индонезии зоб был обнаружен у 37.2% населения, причем, у 9.2% - видимый (несмотря на профилактику проводимую йодированным маслом).

Подобная проблема характерна и для ряда других стран Юго-Восточной Азии (141).

Дефицит йода существует также в государствах Центральной и Южной Америки, где в отдельных странах (Боливия, Гватемала. Эквадор и др.) частота зоба достигает 71-80% [143].

Подобная ситуация характерна и для Африканского континента. Выраженные формы зоба здесь регистрируются во многих странах

(Мозамбик, Сенегал, Танзания, Уганда, Эфиопия и др.) более, чем у 60% населения [137,138].

Практически не существует проблем, обусловленных дефицитом йода лишь в США, Австралии и, как отмечалось выше, в странах Северной Европы.

В Российской Федерации, благодаря развернутым с начала 90-х годов и все расширяющимся эпидемиологическим и специальным исследованиям проблем, обусловленных йодным дефицитом, результаты которых отражены во многих публикациях и, наиболее полно, в обобщающих работах ведущих ученых эндокринологического научного центра (ЭНЦ) и Сибирского отделения (СО) РАМН [122,125,126], эпидемиологическая и медико-социальная ситуация по этой проблеме «...выглядит недопустимо критической» [118]. В стране фактически не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний [119]. Согласно данным ЭНЦ РАМН, фактическое потребление йода жителем России колеблется в пределах 40-80 мкг в день, что в 2-3 раза меньше рекомендуемой ВОЗ [179,180] – 150 мкг. При медиане концентрации йода в моче у населения превышающей 100 мкг/л, регионы его проживания считаются свободными от йодного дефицита. В России по оценкам ЭНЦ таких областей практически нет, за исключением некоторых районов, наделенных природными источниками йода или тех, где проводится достаточно эффективная профилактика йодной недостаточности. В целом, ИДЗ серьезно угрожают здоровью 100 млн. россиян [118], т.е. около 70% жителей страны, что в два раза превышает, отмеченный выше соответствующий средний показатель – (около 33%) для всего населения нашей планеты.

Данных по распространенности зоба в целом в РФ не имеется. В г. Москве по результатам исследований, проведенных в 1995-1999 г.г. [36,40], частота зоба у школьников находилась в пределах от 7,3% до 20%. Медиана концентрации йода в моче по данным 1997-1999 г.г. составила 72 мкг/л, а частота зоба составила 15,5%. Эти показатели соответствовали легкой степени йодной недостаточности. Несмотря на высокий уровень техногенного загрязнения окружающей среды, распространенность зоба у школьников г. Москвы оказалась ниже, чем в сельских местностях области (12,2-29%).

В центральной части России частота эндемического зоба у детей и подростков колеблется от 15% до 25%, а по отдельным регионам -

до 40% [36,40,51]. В сельских районах распространенность зоба достигала 30%, в то время, как в городах она не превышает 22%. Йодная недостаточность выявлена даже в Черноземной зоне, ранее не относившейся к йододефицитным регионам (Белгородская, Воронежская, Курская и Тамбовская области). В Тамбовской и Воронежской областях частота зоба у школьников колебалась от 15% до 40% [66].

В Архангельской области наибольшая распространенность зоба отмечена в южных районах (80-90%), что указывает на тяжелую йодную недостаточность. На севере области частота зоба составляла 10-12%.

Выраженный дефицит йода и высокая частота зоба выявлены во многих регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока. Распространение зоба в Республиках Тува и Бурятия достигает 62-92%. Тяжелая степень зобной эндемии отмечена также в ряде районов средней полосы и юга Сибири (40-88%) [160].

Районы Поволжья и Северного Кавказа всегда относились к эндемичным. В этих регионах отмечалась легкая и средняя степень йодного дефицита.

Вместе с тем, состояние йодного дефицита во многих регионах РФ остается неизученным, так как исследования носили преимущественно выборочный характер.

Подытоживая литературные данные, относящиеся к распространенности йодного дефицита в мире, включая Россию, следует отметить следующие обстоятельства. Биосферный дефицит йода охватывает обширные территории 110 стран на всех континентах, занимая большую часть земной суши, и серьезно угрожает здоровью примерно третьей части населения планеты. К началу XXI века йододефицитный эндемический зоб зарегистрирован у 665 миллионов человек, что составляет 11% всей земной популяции [137,141,142,152,167].

Среди людей, населяющих йододефицитные территории, эндемический зоб развивается в среднем у каждого третьего жителя. Частота зоба определяется в основном степенью тяжести йодного дефицита. Она зависит также от суточного потребления йода человеком, экологической обстановки и ряда других факторов. Наряду с развитием зоба выраженная йодная недостаточность может быть этиопатогенетическим фактором прерывания беременности, врожденных аномалий, повышения перинатальной и детской смертности, неонатального гипотиреоза, психомоторных расстройств, нарушений физического и

умственного развития вплоть до полного кретинизма [126,127,134,140].

Структура и патогенез, основные клинические проявления и диагностика йоддефицитных заболеваний ЩЖ. Влияние патологии ЩЖ на репродуктивную функцию женщины. Профилактика и лечение ЙДЗ у беременных и плода

Самым распространенным проявлением и одновременно достаточно надежным маркером йодной недостаточности, как отмечалось выше, является йоддефицитный зоб – увеличение ЩЖ, вследствие гиперплазии и гипертрофии ее клеток. На начальном, довольно длительном, периоде развития йоддефицитного зоба, называемого эндемическим, увеличение ЩЖ носит диффузный характер и функция органа существенно не нарушается. Такое увеличение органа называют диффузным йоддефицитным (эндемическим) зобом [40,51,126,127]. Диффузный зоб может развиваться и по причинам не связанным с йодной недостаточностью. Однако до 95% случаев приходится на диффузный зоб йоддефицитного генеза [1]. В литературе встречаются и другие названия этой формы зоба: диффузный нетоксический зоб или простой нетоксический зоб. Такие названия, на наш взгляд, правильны лишь для тех редких случаев (5-10%), когда причиной диффузного зоба является не йодная недостаточность, а другие факторы, или когда заранее оговаривается, что речь идет о зобе йоддефицитного происхождения. Несмотря на относительно простую основную причину эндемического зоба – биосферный дефицит йода – патогенез увеличения ЩЖ, обусловленного йодной недостаточностью, довольно сложен. В сущности, развитие зоба представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на поддержание достаточной концентрации тиреоидных гормонов в организме в условиях йодного дефицита [2,40].

Наиболее популярной длительное время была теория, объединяющая формирование зоба только стимуляцией активности и развития гиперплазии и гипертрофии ЩЖ. Подтверждением правомерности такой теории было полученное в экспериментах на животных повышение уровня ТТГ и развития зоба при тяжелом йодном дефиците в питании. Считалось, что в условиях выраженного йоддефицита снижается синтез и секреция ЩЖ тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃), для которых йод является необходимым компонентом, входя-

шим в структуру тиреоидных гормонов. Это ведет к снижению их концентрации в плазме крови, вследствие чего по принципу обратной связи неизбежно повышается активность гипофиза и продукция им ТТГ, повышенный уровень которого стимулирует захват тиреоцитами йода из крови и увеличивает повторное использование эндогенного йода. Таким образом, повышается эффективность биосинтеза и секреции гормонов ЩЖ, их концентрация в крови поддерживается на должном уровне. Одновременно с этим происходит под влиянием повышенной продукции ТТГ гипертрофия и гиперплазия фолликулярных клеток ЩЖ (тиреоцитов), и она увеличивается в объеме, т.е. формируется зоб [65,68,70,71,72,99,117,123,124,125,126].

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

В то же время выяснилось, что образующиеся в тиреоцитах йодированные липиды (йодлактогены) являются мощными ингибиторами продукции ИРФ-1 и других местных ростовых факторов. В отсутствие же такой блокады тканевые факторы роста запускают пролиферативные процессы, в результате которых развивается гиперплазия тиреоцитов. Кроме того, йодированные липиды, подавляя цАМФ-зависимые процессы в тиреоцитах, предотвращают стимулирующий эффект ТТГ при достаточном содержании интратиреоидного йода [40].

Клиническое значение теории стимулирующего действия на ЩЖ тканевых факторов роста явилось в том, что в последние годы неотъемлемым компонентом лечения большинства форм йододефицитного зоба стало назначение препаратов йода в виде монотерапии и при необходимости - в комбинации с тиреоидными гормонами.

Картина клинических проявлений диффузного эндемического

зоба зависит в основном от степени увеличения ЩЖ, поскольку нарушения ее функции длительное время не выявляются [30,42,53,99,102,122].

Сам по себе факт небольшого увеличения ЩЖ при ее неизменной функции практически не отражается на самочувствии пациента и деятельности других органов и систем. В большинстве случаев при низкой и умеренной степени йододефицита ЩЖ увеличивается незначительно, и зоб обнаруживается лишь при целенаправленном обследовании.

Диффузный йододефицитный зоб более, чем в 50% случаев развивается до 20 лет и примерно в 20% - до 30 лет. У женщин зоб отмечается значительно чаще (в 2-3 раза и более), чем у мужчин [2,40]. Таким образом, диффузный зоб является патологией преимущественно молодых женщин.

Другой формой эндемического зоба является узловой (а чаще многоузловой) йододефицитный зоб [36,55,60,74,118]. В соответствии с большинством рекомендаций клиническое значение приобретают лишь узловые образования, которые доступны пальпации и имеют по данным УЗИ размеры, превышающие 1 см в диаметре. Узлы в ЩЖ образуются на фоне длительной (в течение многих лет) гиперстимуляции, вследствие микрогетерогенности тироцитов, которые неодинаковы по своей функциональной и пролиферативной активности. Одни из них более активно захватывают йод, другие больше продуцируют гормоны, третьи – могут активнее делиться. Четвертые – обладают сравнительно низкой функционально-пролиферативной активностью. Хроническая гиперстимуляция ЩЖ, характерная для условий йодного дефицита, вначале приводит, как отмечалось выше, к относительно равномерной пролиферации тироцитов, их гипертрофии и гиперплазии, результатом чего является формирование диффузного зоба [123]. Со временем микрогетерогенность тироцитов начинает проявляться в том, что клетки, обладающие наивысшей потенциальной, пролиферативной активностью, начинают в большей степени пролиферировать, гипертрофировать, образуя пулы дочерних клеток с аналогичными свойствами.

Через определенное время пул активно пролиферирующих тироцитов может трансформироваться в узел. Патогенез йододефицитного узлового зоба, таким образом, растягивается, как правило, на многие годы, и поэтому узлы обнаруживаются главным образом в

более старших возрастных группах. Так как при йодной недостаточности усиленной стимуляции подвергается вся ЩЖ, процесс узлообразования чаще всего не ограничивается одним участком и в итоге может сформироваться многоузловой зоб [44,55,65,99, 123,126,127].

Наряду с диффузным и узловым эндемическим зобом в условиях хронического дефицита йода формируются еще две формы ИДЗ ЩЖ - функциональная автономия ЩЖ и многоузловой токсический зоб с проявлениями йодиндуцированного тиреотоксикоза [3,40,53]. Однако эти формы йодобусловленной патологии ЩЖ развиваются как правило, у лиц старше 50 лет, и для акушерской практики существенного значения не имеют [91,99,122].

Узловые формы йододефицитного зоба, как и диффузный зоб, определенное время также могут не проявляться явным снижением функции ЩЖ, и поэтому характеризуются преимущественно эутиреоидным состоянием. И все же при узловом эндемическом зобе субклинический гипотиреоз можно выявить чаще. При диффузном зобе активное участие ЩЖ и ее гормонов в реализации репродукции постулируется во многих работах [1,19,50,100,102,117,119,120,122, 125,126, 128,130, 135,136,137,141].

Подтверждением тесной взаимосвязи тиреоидной и репродуктивной функции является активация ЩЖ у девочек в период полового созревания, у женщин во время беременности и в климактерическом периоде [19,99,117,122, 124]. Становление и нормальное функционирование репродуктивной системы возможно только при нормальной функции ЩЖ [22,81,99,120,124].

Основным уровнем реализации взаимосвязи между ЩЖ и яичниками большинством исследователей считается передняя доля гипофиза, продуцирующая тиреотропный гормон (ТТГ) и пролактин [140,141]. ЩЖ рассматривается как модулятор развития и решающее звено в гистофизиологии яичников [121]. Тиреоидные гормоны непосредственно влияют на стероидогенез в яичниках и на активацию рецепторов к эстрогенам в клетках-мишенях эндометрия [136], а также способствуют дифференциации гранулезных клеток и повышению чувствительности их рецепторов к гонадотропинам [124,129, 140]. Тироксин снижает секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и повышает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), способствуя созреванию фолликулов в яичниках, облегчая стимулирующий эффект эстрадиола на секрецию ЛГ и обеспечивая оптимальное

соотношение гонадотропных гормонов [126,141].

В период полового созревания повышается потребность в тиреоидных гормонах, что ведет к активации тиреотропно-тиреоидной системы и, как следствие, к увеличению ЩЖ [2,20,100]. Ювениальное увеличение ЩЖ, будучи давно и достаточно широко известным, до недавнего времени рассматривалось в качестве физиологического явления. Лишь в последние годы выяснена гетерогенность этого состояния, его патологический характер и то, что оно сопровождается явлениями субклинического гипотиреоза. Отмечено наличие взаимосвязи патологии ЩЖ с нарушениями полового развития у девушек-подростков [20]. Частота этих нарушений зависит в основном от степени увеличения ЩЖ и не отмечается четкой связи с формой патологии [99]. Гипоменструальный синдром выявляется у 60% больных с гипофункцией ЩЖ. У девушек с диффузным увеличением ЩЖ 1-II степени нарушение менструальной функции выявляется до 80% случаев [118]. Степень тяжести патологии ЩЖ, обусловленной йододефицитом, у девочек-подростков усугубляется при их проживании в экологически неблагоприятных регионах [36,100,106,117,124,126,127].

В репродуктивном возрасте даже скрыто протекающий субклинический гипотиреоз при диффузном зобе является частой причиной расстройств менструального цикла, вплоть до аменореи и развития бесплодия у женщин [22,100,117,121]. Анализируя отягощенный, в условиях умеренного йододефицита, акушерско-гинекологический анамнез у беременных с зобом, М.Е. Зельцер и Р.Б. Базарбекова (1999) отмечают, что у них по сравнению с женщинами без зоба в 4 раза чаще встречались поздние менархе, более, чем в 3 раза – нарушения овариально-менструального цикла. При этом в 4 раза чаще, чем в контрольной группе у беременных с начальными формами зоба наступлению данной беременности предшествовало бесплодие [66].

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно сведений о пагубном влиянии даже легкой и умеренной йодной недостаточности и обусловленных ею начальных форм зоба на репродуктивную функцию женщины, начиная с ее становления и вплоть до развития бесплодия.

В последние десятилетия благодаря увеличивающемуся потоку как отдельных сообщений, так и серьезных обстоятельных исследований, данные которых начинают входить в руководства и моногра-

фии, посвященные эндокринологии, тиреологрии и экстрагени- тальной эндокринной патологии [1,2,22,40,55,66,125,126,127], в ос- новном сформировались базовые представления о роли ЩЖ при бе- ременности и о характере негативных воздействий на процессы гес- тации, а также на плод и новорожденных различных форм тиреод- ной патологии и особенно ЙДЗ.

Многие авторы указывают на то, что оплодотворение яйцеклет- ки, начальные этапы эмбриогенеза, имплантация плодного яйца, формирование и развитие плаценты определяются состоянием ЩЖ и ее гормональной функции [9,10,13,22,30].

Как и в период полового созревания, при физиологической бе- ременности в организме женщины в связи с кардинальной перестрой- кой эндокринной системы в целом и ее тиреотропно-тиреоидной оси, в частности, объективно возникает потребность в значительной акти- визации функции ЩЖ. Ведь тиреоидные гормоны обеспечивают осуществление всех видов обмена веществ в организме, причем в процессе гестации у женщин и у плода особенно высока потребность в тиреоидных гормонах в I триместре, по меньшей мере, до начала функционирования фетальной ЩЖ, т.е. примерно до 12 недель [22].

Повышенная потребность при беременности в тиреоидных гор- монах и йоде, как их неотъемлемом структурно-химическом компо- ненте, отмечается многими исследователями [15,22,138]. Кинетика йода в период гестации существенно изменяется, и по мнению ряда авторов [22,135,136,184], соответствует таковой при хронической йодной недостаточности. Одним из важных факторов при этом по данным G. Hennemann, E. Krening (1994), является увеличение экс- креции йода с мочой в 2.5 раза [135]. Определенное значение в уменьшении содержания в крови беременной женщины йода прида- ется его потреблению плодом, которое значительно увеличивается с началом синтеза в конце I триместра, йодтиронинов фетальной ЩЖ [22,40,55,66,125,126, 127].

На обеспеченность женского организма и плода в гестационный период тиреоидными гормонами и йодом не могут не влиять в опре- деленной, но пока неизвестной мере, формирование плаценты, око- лоплодной оболочки и, возможно, околоплодных вод, общее содер- жание йода в которых еще не установлено.

Следовательно, физиологическая беременность, начиная с мо- мента оплодотворения и завершая родами объективно протекает в ус-

ловиях все возрастающей потребности в тиреоидных гормонах и йоде со стороны женщины, фетоплацентарного комплекса и околоплодных образований [22].

При всем этом лимитирующим фактором для синтеза тиреоидных гормонов материнской и фетальной ЩЖ является содержание йода в крови беременной женщины, которое предопределяется поступлением данного эссенциального микроэлемента из внешней среды с потребляемой пищей и водой [22]. Поэтому именно содержанием эндогенного йода в женском организме во многом обусловлены возможности морфо-функциональной адаптации ЩЖ в гестационный период. Естественные процессы, детерминируемые формированием и развитием плода, предъявляют повышенные требования ко всем системам женского организма, и особенно к эндокринным органам, побуждая их к активной функциональной деятельности [15,22,30,61].

В связи с перечисленными, в основном, известными обстоятельствами, естественно, возникает немало вопросов, относящихся к физиологическим функционально-структурным адаптационным возможностям ЩЖ, и в первую очередь к их границам и факторам, лимитирующим предельные изменения. Приходится, однако, констатировать тот факт, что таковые, несмотря на существенный прорыв, достигнутый в мировой эндокринологии, остаются вне поля зрения исследователей.

По существу, до сих пор не изучен суточный ритм гормональной активности ЩЖ. Известны только ее изменения при переходе от сна к бодрствованию [10,52]. Из широкого спектра естественных и патологических стрессовых ситуаций более или менее исследовано формирование гипотиреоидных состояний при хроническом стрессе, обусловленном далеко зашедшими стадиями заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, почек и некоторых других форм тяжелой патологии, требующей нередко интенсивной терапии, включающей и реанимационные мероприятия [30,52,53].

В то же время, прекрасной естественной стрессовой моделью для исследования возможностей эндокринной системы в целом и ее тиреотропно-тиреоидного отдела (оси), в частности, остается беременность, протекающая в физиологических и патологических условиях, на что указывает ряд авторов, иногда оговаривая границы и условия применимости этой модели. Такой подход, однако, может оказаться продуктивным в случае наличия хотя бы ориентировочных ко-

личественных исходных параметров исследуемой системы и прогнозируемого характера их изменений в тех или иных ситуациях [125].

На первый взгляд, опираясь на данные монографий, руководств и справочников, в которых нашли отражения механизмы и параметры морфо-функциональной адаптации ЩЖ при беременности, можно было бы без особых затруднений построить соответствующую модель и проследить механизмы ее функционирования [178,179]. На деле, однако, такая задача остается нерешенной даже в постановочном плане. Не претендуя на ее разрешение, нам представлялось целесообразным проанализировать те данные доступной литературы, без которых построение даже гипотетической модели теряет практический смысл.

Традиционно о функции любой эндокринной железы принято судить по качественным и количественным характеристикам продуцируемых ею гормонов и прежде всего - их концентрации в плазме крови и активности в отношении клеток-мишеней. Необходимыми и обязательными условиями для этого должны быть четкие представления о самих гормонах, их строении, спектре и активности, механизмах синтеза, секреции и транспорта; физиологического действия, чувствительности клеток-мишеней, механизмах метаболизма и обеспечения должной концентрации в различных условиях жизнедеятельности. Несколько забегаая вперед, следует отметить, что, пожалуй, ни по одному из перечисленных пунктов, обязательных для построения таких моделей, еще не сложилось устойчивых представлений и бесспорного понимания. Даже зная истинную химическую структуру тиреоидных гормонов, их нелегко включить ни в одну из базовых групп гормонов, основой которых являются аминокислоты.

Гормоны аминокислотной группы, как известно, образуются из одной кислоты, а пептидные – из нескольких или десятков аминокислот. В отличие от них тиреоидные гормоны (йодтиронины) состоят из двух молекул одной аминокислоты – тирозина, к тому же йодированного в определенных положениях тирозинового фенольного кольца двумя и/или одним атомом галогена - йода. Первым из йодтиронинов был открыт, а затем выделен в чистом виде и синтезирован, тироксин, считавшийся долгое время единственным гормоном, продуцируемым ЩЖ. Он состоит из двух одинаковых, йодированных в третьем и пятом положении, молекул тирозина – дийодтирозина (ДИТ) и, согласно химической структуре, представляет собой тетрайодтиронин (Тч).

Вторым тиреоидным гормоном оказался открытый в 1953 трийодтиронин (Тз), состоящий из одной молекулы ДИТ и монойодированного в пятом положении тирозина (МИТ). Отличительной особенностью Тз является то, что, имея в своем составе на один атом йода меньше, он обладает, как принято считать, во много (3-5 раз) биологической активностью по сравнению со своим предшественником Тч. Данное обстоятельство послужило основанием для того, чтобы рассматривать Тз в качестве истинного гормона, а Тч – прогормона [10,54,122,123,124].

В то же время известно, что в ходе тиреоидного гормоногенеза процессы галогенизации тирозина с образованием ДИТ и МИТ и их конденсации в молекулы тирониновой группы (ДИТ+ДИТ для Тч и ДИТ+МИТ для Тз), осуществляются в зоне апикальной (фолликулярной) мембраны тироцита исключительно в составе тиреоглобулина, который в свою очередь синтезируется из необходимого набора аминокислот, поступающих в клетку из крови со стороны ее базальной мембраны. Было установлено также образование при этом так называемой реверсивной (обратной) формы трийодтиронина (рТз), в молекуле которого один атом йода находится в 5-м положении и не внешнего, а внутреннего финольного кольца. Выявлены точные и предполагаемые гормоногенные тирозины в структуре тиреоглобулина, которые расположены в основном близко от N-конца (5-й остаток) и C-конца (2553-й остаток) белковой молекулы [183,184,185, 186]. При этом 5-й остаток является главным местом гормонообразования для Тч, а второй, отстоящий примерно на 200 остатков от C-конца - для Тз или Тч. Пока точная локализация доноров внешнего кольца йодтиронина остается невыясненной.

Йод является не только составной частью тиреоидных гормонов, но и способствует расщеплению отдельных пептидных связей в молекуле тиреоглобулина. Один из осколков, представляющий собой N-концевой фрагмент с молекулярной массой 26 Кда, при дальнейшем кодировании превращается в пептид с молекулярной массой 18 Кда [186]. Истинный смысл такой фрагментации йодированного тиреоглобулина пока не ясен. Очевидно, однако, что в фолликулярную полость поступает, а вернее, секретируется не молекула галогенизированного тиреоглобулина в целом, а ее, по меньшей мере, две части, из которых N-концевая содержит тетраiodтирониновую группу. Следовательно, говорить о том, что Тч является прогормоном Тз, нет

достаточных оснований, так как, во-первых, уже на начальном этапе гормоногенеза йодированию подвергаются тирозиновые остатки, расположенные не случайно, а в специальных местах тиреоглобулина, предназначенных для синтеза три- и тетраiodированных гормонов. Во-вторых, в фолликулярную полость секретируют фрагменты йодированного глобулина, одни из которых имеют в своем составе обе йодированные группы (Тз и Тч), а другие - одну из них.

Процесс биосинтеза тиреоглобулина и выделение тиреоидных гормонов находятся под контролем ТТГ. В свою очередь, тиреоидные гормоны, преимущественно Тз, оказывают ингибирующее воздействие на уровень ТТГ [53].

Наиболее важными диагностическими критериями выявления зоба являются размеры ЩЖ, экскреция йода с мочой, уровень тиреоидных гормонов, ТТГ и тиреоглобулин (37,43,80,117).

Ключевое место занимают владение техникой пальпации ЩЖ и умение интерпретировать результаты. В силу своего анатомического положения и достаточно больших размеров ЩЖ, как правило, доступна для пальпации. Однако пальпация сохраняет свое значение при зобах больших размеров, но она гораздо менее надежна, когда ЩЖ имеет небольшие размеры. Поскольку в связи с йодной профилактикой объем ЩЖ уменьшается, надежность пальпаторных исследований становится все меньшей. Даже самый опытный врач при пальпаторном определении размеров ЩЖ ошибается почти в 30% случаев (по сравнению с данными УЗИ) [37,80].

По уровню йода в моче можно уже через несколько дней судить об эффекте коррекции йодной недостаточности, тогда как размеры ЩЖ или концентрация тиреоглобулина остаются стабильными в течение многих месяцев [116].

Своевременное и адекватное лечение заболеваний щитовидной железы у беременных обеспечивает нормальное течение беременности, а также полноценное внутриутробное развитие плода, а в последующем – нормальное физическое и психическое развитие ребенка [126,127]. Восполнение дефицита йода у беременной женщины и нормализация ее тиреоидного статуса являются одними из условий нормального развития плода [2].

Эффективность лечения во многом зависит от продолжительности заболевания, поэтому столь важна при беременности ранняя диагностика патологии щитовидной железы и раннее начало ее лечения

[26,37,43,80].

Всеми исследователями указывается, что проведение йодной профилактики на протяжении всего периода гестации предотвращает развитие зоба и нормализует функцию щитовидной железы – нарастает уровень экскреции йода с мочой, уменьшается объем щитовидной железы [36]. Согласно рекомендациям ВОЗ (1992), пищевая суточная потребность в йоде составляет 200 мкг для беременных и кормящих женщин.

Glinor D. (1996,1998) указывает, что путем йодной профилактики на протяжении всей беременности предотвратить формирование зоба достаточно просто, так же как и нормализовать биохимические показатели избыточной стимуляции ЩЖ. Женщинам с наиболее выраженной недостаточностью йода при наличии зоба в анамнезе показано восполнение йода в комбинации с введением левотироксина, что может оказаться наиболее выгодным для восстановления адекватной тиреоидной функции [134,135].

В литературе широко обсуждаются вопросы терапевтической тактики при эндемическом зобе; единого мнения в решении данной проблемы нет. В экономически развитых странах в настоящее время целесообразным считается применение йодида калия в дозе 200 мкг/сут [146,152]. В настоящее время при лечении диффузного нетоксического зоба используются препараты йода, тиреоидных гормонов или комбинации этих препаратов.

При наличии зоба большого размера, зоба, возникшего до беременности, быстрого его роста во время беременности, а также при выявленном лабораторно гипотиреозе, показано применение комбинации йода с L – тироксином, либо назначение препарата «Тиреокмб», содержащего 70 мкг тироксина и 150 мкг йодида. Добавление к терапии йода обосновывается также необходимостью возмещения потери интратиреоидного йода, которая развивается на фоне монотерапии левотироксином [98].

Ф.Ф. Бурумкулова, Г.Н. Герасимов (1997) рекомендуют в регионах с недостаточным потреблением йода, к которым относится подавляющее большинство областей России, беременным с ДНЗ назначать терапию йодом из расчета 150-200 мкг/сутки [22]. Для этого можно использовать препарат «Антиструмин» (1000 мкг калия йодида в одной таблетке) по одной таблетке 1-2 раза в неделю. Другим препаратом йода являются таблетки «Калия-йодид-200», выпускае-

мые фирмой “Берлин-Хелми”. Их надо применять ежедневно. Альтернативой могут служить импортные поливитамины, содержащие суточную дозу йодида (150 мкг) [22].

Т.П. Маклакова и соавт. (1996) отмечали повышение уровня гемоглобина у беременных женщин с ДНЗ на фоне тироксина, что подтверждает «гипотиреоидный» генез анемии. [104].

Исследователями указывается на возможное развитие тиреотоксикоза при лечебном использовании препаратов йода, особенно в сочетании с тиреоидными гормонами, на фоне ранее невыявленных очагов тиреоидной патологии [100,103].

После комбинированного лечения в дальнейшем, при достижении эутиреоидного состояния, возможно поддержание редуцированного объема щитовидной железы при заместительной терапии 200 мкг йодида калия ежедневно [96,130].

Таким образом, рекомендации по профилактике осложнений йододефицита у беременных и лечению неонатального гипотиреоза существуют давно. Однако, в лечении беременной пациентки с проявлениями йододефицита не разработан дифференцированный подход, с учетом степени риска возможных акушерских и перинатальных осложнений.

Особенности беременности и родов у женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и превентивная коррекция гестационных нарушений.

Частота, клинические проявления, диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы при аутоиммунных ее поражениях в период беременности, в послеродовом периоде и во всех других случаях неодинаковы. Основные виды нарушения функции щитовидной железы при этом: тиреотоксикоз и гипотиреоз [23].

В основе подавляющего большинства случаев заболевания гипотиреозом как у беременных так и у небеременных женщин, лежит аутоиммунное поражение ЩЖ. Беременность повышает потребность в тиреоидных гормонах и способствует развитию относительной йодной недостаточности; оба этих эффекта увеличивают тяжесть уже существующего гипотиреоза и приводят к декомпенсации субклинического гипотиреоза [146,166].

В последние годы АТ и его влиянию на течение гестационного

процесса, развитие плода и новорожденного отводится особая роль [129,130,134,135,136,139,141]. Все исследователи отдают АТ первенство среди всех тиреопатий (по данным разных источников, 5-46%) [117], а данные аутопсий, согласно которым частота его составляет 2-3%, свидетельствуют о том, что он является одним из частых в структуре общей патологии.

Этиология АТ, как и других аутоиммунных тиреопатий, остается окончательно не раскрытой. Среди его причин ведущими являются генетические и онтогенетические факторы. В последнее время средовым факторам тоже отводится немаловажная роль [34,118].

Классическими для манифестации АТ являются определенные онтогенетические периоды жизни (пубертат, беременность, климакс). Со времен первого описания АТ в 1912 году Hashimoto связь его с полом и возрастом можно считать аксиомой (у женщин, например, эта патология встречается в 15-20 раз чаще, чем у мужчин) [39,40,84]. Роль беременности также убедительно доказана. Так, по данным разных источников асимптомный аутоиммунный тиреоидит выявляется у 5-20% всех беременных, а частота выявления антител к тиреоидной пероксидазе (ТРОАб)- у 10% обследованных [135,138]. Послеродовой тиреоидит, представляющий собой транзиторную дисфункцию щитовидной железы в послеродовом периоде, выявляется у 5-9% всех женщин в течение первого года после родов [134,135,172].

Универсальными средовыми этиологическими факторами являются острая и хроническая вирусная и бактериальная инфекция, ионизирующая радиация, другие физические и химические агенты экологической, профессиональной, геохимической, тектонической и прочей природы, стресс и, очевидно, многое другое. В 1991 году на международном симпозиуме в Брюсселе было отмечено, что стресс и беременность влияют на развитие аутоиммунных тиреопатий, особенно в йоддефицитных регионах, однако йодная профилактика может и активизировать аутоиммунные процессы в щитовидной железе [135,141,183]. На сегодняшний день спорным остается вопрос: может ли йод быть триггером аутоиммунных заболеваний щитовидной железы?

Полагают, что разногласия могут быть обусловлены различиями в потреблении йода, наличием или отсутствием эндемического зоба и/или субклинических форм аутоиммунизации щитовидной железы у обследованных пациентов, а главное, необходимо учитывать разли-

чия в географических зонах и в генетике обследованных популяций, что во взаимосвязи с йодной профилактикой может давать определенные изменения [135,141].

Вопрос о том, может ли йод в физиологических количествах, назначаемый для коррекции йодной недостаточности, вызывать обострение аутоиммунных процессов и нарушение функции щитовидной железы, остается открытым.

Знание патогенеза АТ очень актуально для изучения его влияния на течение беременности.

Аутоиммунная природа тиреоидита Хашимото была установлена Roitt еще в 1956 году. Именно тогда в крови больных аутоиммунным тиреоидитом впервые были обнаружены антитела к тиреоглобулину (TgAb). Спустя полвека аутоиммунный патогенез тиреоидита Хашимото сомнений не вызывает [3]. Однако, манифестация аутоиммунизации щитовидной железы так до конца и не изучена.

Сопоставив данные разных исследователей по изучению патогенеза АТ, можно сказать, что тиреоидит Хашимото представляет собой классический вариант полигенного синдрома с наследственным предрасположением, при котором аутоиммунная атака фолликулярных структур щитовидной железы детерминирована взаимодействием наследственно генетического субстрата и эндогенно-средовых провоцирующих факторов.

В соответствии с гипотезой, основным фактором, необходимым для возникновения АТ, следует считать генетически обусловленное, связанное с системой HLA, органоспецифическое нарушение функции Т- лимфоцитов-супрессоров (TS0)[171]. Разрешающими факторами являются условия внешней среды, которые ведут к дальнейшему ухудшению и без того нарушенной функции TS, происходит срыв естественной толерантности и инфильтрации щитовидной железы макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

При аутоиммунном тиреоидите чаще имеет место увеличение количества сывороточных IgG и IgM. Принципиально важными анти-тиреоидными антителами при болезни Хашимото считаются антитела к тиреоглобулину (TgAb) и антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРОAb). В последнее время огромное значение уделяется антителам к рецептору ТТГ (ТРАК), которые подразделяются на антитела блокирующего (TSBAб) и стимулирующего (TSAб) типов [83]. В результате их взаимодействия с рецепторами ТТГ возможно развитие гипо-

или гипертиреоза [83]. Механизмы, приводящие к принципиально разным эффектам ТРАК, до конца не изучены, однако их определение имеет существенное значение в распознавании гипотиреоза, особенно у новорожденных от матерей с АТ [83].

Беременность оказывает на иммунную систему эффект, направленный на обеспечение плодово-материнской резистентности [139]. Этот эффект частично обусловлен плацентой, поскольку трофобласт не экспрессирует классических антигенов МНС классов I и II.

Отмечено, что изменения, возникающие в иммунной системе женщины во время беременности, не только оказывают непосредственное влияние на течение болезни Хашимото, но и на развитие послеродового тиреоидита.

Деструктивные изменения в тиреоцитах, которые происходят при АТ, ведут к снижению функции щитовидной железы. Снижение в крови концентрации тиреоидных гормонов способствует увеличению выброса гипофизом ТТГ, провоцирующего рост сохранившегося тиреотропного эпителия. Таким образом, постепенное нарастание симптомов гипотиреоза сопровождается увеличением размеров железы и в конечном итоге образованием зоба (гипертрофическая форма). Однако, патоморфологические изменения могут быть и противоположными – атрофическими. Атрофическая форма АТ встречается реже и характеризуется клиникой гипотиреоза без увеличения железы, даже при высоком уровне ТТГ в крови. Показано, что у больных с атрофией щитовидной железы имеются IgG, способные блокировать ТТГ – индуцированный рост тиреоидной ткани (TSBAб).

Развитие тиреоидита Хашимото происходит постепенно: вначале без признаков нарушения функции, так как деструктивные изменения, о которых говорилось выше, компенсируются работой неповрежденных участков железы. По мере прогрессирования процесса деструктивные изменения начинают отражаться на функциональном состоянии железы: провоцируют развитие первой фазы заболевания – гипертиреоза вследствие поступления в кровь большого количества ранее синтезированного гормона [18]. Продолжительность гипертиреоидной фазы обычно не превышает нескольких месяцев, что может служить одним из дифференциально-диагностических признаков: длительно существующий тиреотоксикоз наблюдается при диффузном или смешанном токсическом зобе [182]. В дальнейшем возможно длительное эутиреоидное состояние. Исходом АТ является развитие

гипотиреоза со всеми характерными клиническими симптомами [83]. Классические анти tireоидные антитела при АТ определяются в 80-90% случаев и, как правило, в высоких титрах. Однако, провести корреляцию между титром анти tireоидных антител и выраженностью клинических симптомов не удастся.

Итак, беременность оказывает непосредственное влияние на развитие и течение АТ, в то время как сам тиреоидит Хашимото влияет на течение и исход беременности.

Проблемам влияния АТ на репродуктивную и фетоплацентарную системы женщины посвящено большое количество работ в доступной литературе последних лет [127,133,134,135,138,141,156].

Сообщается о высокой частоте выявления анти tireоидных антител у бесплодных пациенток (группу обследования составили 487 бесплодных женщин) [156]. Сниженная фертильность у гипотиреоидных женщин на фоне АТ давно не вызывает сомнений. Однако выявлено, что частота выявления анти tireоидных антител у эутиреоидных женщин с необъяснимым и трубным бесплодием во много раз выше, чем в контроле [134].

Механизмы выявления АТ на фертильность женщин до конца не изучены. Установлено, что присутствие анти tireоидных антител связано со спонтанными выкидышами и привычным невынашиванием.

Кроме того, развитие гипотиреоза во время беременности у женщин с АТ может усугубляться недостатком йода в биосфере в связи с дополнительной избыточной стимуляцией ЩЖ [135,136,141]. Биохимически это определяется по повышению соотношения Тр/Тгч, повышению сывороточного ТГ и незначительному повышению ТТГ [134].

В литературе имеется достаточно много сообщений о влиянии АТА на развитие неонатального гипотиреоза, однако и они требуют подтверждения.

На Международном симпозиуме в Италии в 1998 г. было сделано два важных заключения [127]: 1. Сами ТgAb и ТРОAb не оказывают отрицательное влияние на щитовидную железу плода. 2. Нет взаимосвязи между присутствием этих антител в материнской или фетальной плазме и перманентным неонатальным гипотиреозом. Однако дальнейшие исследования показали, что ТРОAb не влияют на раннее развитие ЩЖ плода, и участие их в патогенезе агенезии и эк-

топии железа не доказаны [127,128]. Однако показано, что TSBAb могут быть причиной транзиторного гипотиреоза детей, рожденных от матерей с аутоиммунным гипотиреозом, особенно его атрофической формой. Авторы считают, что все женщины, получавшие лечение при атрофической форме АТ, должны в скрининговом порядке проходить обследование на наличие TSBAb. Отмечено, что наличие высоких титров антитиреоидных антител у женщин с АТ, даже при отсутствии нарушений тиреоидной функции, негативно влияет на течение беременности и плод. Развитие гипотиреоза у таких пациенток усугубляет это негативное влияние.

Тиреоидные гормоны матери влияют на развитие нервной системы плода. Гипофункция ЩЖ матери ведет к нарушению неврологического и психомоторного развития ребенка. Известно, что неадекватное лечение гипотиреоза у матери вызывает снижение интеллекта ребенка [139], а также приводит к различным осложнениям беременности: анемии, гестозу, преждевременной отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушению функции сердечно-сосудистой системы у беременных [109,111].

Известно, что исходом АТ практически всегда является первичный гипотиреоз, а беременность, являясь зобогенным фактором, усугубляет этот исход. Антител-положительные эутиреоидные женщины являются группой риска по развитию гипотиреоза в течение гестации [135,158]. Доказано, что во время беременности у женщин с АТ и эутиреоидной функцией в I триместре, несмотря на падение уровня антител (на 60% к моменту родов), приблизительно у половины развивается субклинический, а у 30% клинический гипотиреоз. Также достаточно высокой является частота осложнений, связанных с беременностью, у данной группы женщин: выкидыши ранних сроков, преждевременные роды и т.д.

Гипотиреоз – это состояние, обусловленное неадекватным снижением концентрации свободных тиреоидных гормонов в сыворотке. У больных с умеренным или тяжелым гипотиреозом концентрация свободного Т₄ в сыворотке снижена, но при легкой форме гипотиреоза она может оставаться близкой к нижней границе нормы [140]. Поскольку секреция ТТГ определяется уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке, именно концентрация ТТГ является наиболее чувствительным показателем гипотиреоза (если, конечно, отсутствуют заболевания самого гипофиза). Рекомендуют повторять определение ТТГ

примерно каждые две недели у беременных. В большинстве случаев будут найдены повышения его уровня, свидетельствующие о первичном гипотиреозе.

Как известно, вне беременности специфическими тестами, позволяющими верифицировать АТ, являются обнаружение диагностически значимых титров АТА (ТgAb и ТРОAb) в крови больных, тонкоигольная пункционная биопсия и исследование функции ЩЖ с радиоактивным йодом [43,83].

Основным диагностическим критерием АТ во время беременности является обнаружение высоких титров ТgAb и ТРОAb в крови. Кроме того, УЗ-диагностика ЩЖ позволяет выявить увеличение ее объема и диффузные изменения паренхимы. Исследование функции ЩЖ с радиоактивным йодом во время беременности не проводится, не всегда проводится и тонкоигольная пункционная биопсия (при обнаружении узлов в ЩЖ).

Определение тиреоидных и тиреотропных гормонов помогают выявить функциональные нарушения ЩЖ. По данным некоторых авторов, на индивидуальном уровне прогрессия субклинического гипотиреоза во время беременности предсказывается на основании показателей сывороточного ТТГ и титра ТРОAb в 1 семестре. На практике известно, что $\text{TPOAb} \geq 2000 \text{ u/ml}$; $\text{TTG} \geq 2 \text{ mU/L}$ являются показателями высокого риска развития субклинического гипотиреоза во время беременности [135,140].

Поскольку рецепторы тиреоидных гормонов присутствуют практически во всех тканях, признаки и симптомы гипотиреоза многочисленны и разнообразны. Их тяжесть зависит от степени и длительности дефицита тиреоидных гормонов. При недавно развившемся гипотиреозе даже у больных с выраженными биохимическими сдвигами тяжесть симптомов сильно варьирует. Например, на протяжении 2-4 недель одни больные в отсутствие заместительной терапии тиреоидными гормонами испытывают тяжелейшее недомогание, тогда как другие с тем же самым уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке чувствуют себя нормально. Это справедливо и для беременных, и для недавно родивших женщин с непродолжительным гипотиреозом. Классические проявления микседемы в таких случаях наблюдаются крайне редко, поскольку они характерны лишь для очень тяжелой и длительной недостаточности тиреоидных гормонов. На фоне такого гипотиреоза женщина вряд ли забеременеет или, если это все же про-

изойдет, беременность у нее вряд ли сохранится [161].

Лечение гипотиреоза, как правило, проводится в течение всей жизни (за исключением транзиторного гипотиреоза, связанного с передозировкой тиреостатиков, или в раннем послеоперационном периоде тиреоидэктомии) с помощью заместительной терапии Т4- монопрепаратом или комбинированным препаратом Т3 и Т4. Основной принцип лечения гипотиреоза базируется на осторожном и постепенном, особенно в начале лечения, подборе дозы. Первичная доза должна быть минимальной и медленно повышаться. Начинают обычно Т4-моно-терапию 25 мкг в сутки и повышают каждые 2 недели на 25 мкг. Поддерживающая доза составляет 150-200 мкг в день. Считается, что комбинированные препараты эффективнее подавляют секрецию ТТГ [116].

К сожалению, до сих пор нет четко установленных правил по лечению АТ у беременных женщин. Безусловно, возникновение гипотиреоза у этих пациенток требует немедленного назначения заместительной гормонотерапии L-тироксинам. ЗГТ у беременных и небеременных женщин качественно одинакова [134,136]. Также считается оправданным назначение L-тироксина женщинам с избыточной стимуляцией щитовидной железы во время беременности. Повышение концентрации тироксина в крови тормозит синтез и выброс ТТГ, тем самым препятствуя образованию зоба у женщин с АТ [134,136]. Доказано, что этот препарат также уменьшает тиреоидный объем. Дополнительное назначение КJ женщинам с тиреоидитом Хошимото в йодэндемичных регионах считается опасным [135,136].

Трийодтиронин обладает в 5–10 раз большей биологической активностью, чем тироксин. Первые признаки его действия проявляются через 4–8 ч, максимум на 2-3-й день, полное выведение -через 10 дней. При пероральном применении всасывается 80-100% принятой дозы. Быстрота эффекта позволяет использовать препарат в критических состояниях. Однако трийодтиронин не подходит для монотерапии. При этом возрастает опасность отрицательного кардиотропного влияния. Целесообразнее использовать тироксин или комбинированные препараты. Поскольку 80% циркулирующего Т3 образуется в результате периферического метаболизма тироксина и только 20% имеет тиреоидное происхождение, лечение левотироксином дает большую вероятность приближения к истинно физиологическим соотношениям. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, но,

действуя медленнее (период полувыведения 6-7 дней), лишен многих отрицательных свойств ТЗ и при пероральном, и при внутривенном введении [114,127].

Недостатками лечения левотироксином являются: снижение интра tireоидного содержания йода на фоне терапии; как возможное следствие этого, склонность щитовидной железы к повторному увеличению размеров после отмены лечения; возможность возникновения «медикаментозного» гипертиреоза; необходимость выполнения лабораторного контроля во время лечения. С другой стороны, левотироксин является совершенно безопасным при манифестном или формирующемся аутоиммунном тиреоидите [135].

Комбинация йода с левотироксином способна в еще большей степени уменьшить тиреоидный объем, а также позволяет избежать негативных последствий кратковременного перерыва в лечении. Этот вид терапии позволяет добиться скорейшего и наиболее полного восстановления нормальной тиреоидной функции и является самым эффективным в предупреждении роста зоба у беременных [135].

Подключение йода обосновывается необходимостью возмещения потери интра tireоидного йода, которая развивается на фоне монотерапии левотироксином.

Недостатки комбинированной терапии: у некоторых пациентов прием стандартной дозы левотироксина может приводить к подавлению уровня ТТГ в большей степени. В этих случаях следует индивидуально подбирать дозу комбинации левотироксина и йодида. Небольшое количество йода 100 мкг\сут, даже при наличии автономии щитовидной железы, скорее всего, является безопасным [169,177,182].

Индивидуализированный подбор дозы в комбинации левотироксина и йодида является наиболее интересным. Однако это экономически дорогой способ лечения. Он должен применяться при трудностях в терапии стандартной комбинацией этих препаратов.

Лечение аутоиммунного тиреоидита следует также начинать с тиреоидных гормонов. Повышение концентрации Т4 и Т3 в крови тормозит синтез и выброс ТТГ, тем самым прекращая дальнейший рост зоба. Так как в патогенезе аутоиммунного тиреоидита йод может играть провоцирующую роль, следует предпочитать лекарственные формы с минимальным содержанием йода [68,82,142].

Основным принципом лечения беременных, страдающих гипо-

тиреозом, является полное замещение недостаточной функции щитовидной железы. Независимо от степени гипопункции щитовидной железы, следует вводить полную заместительную дозу тиреоидных гормонов, причем лечение нужно начинать сразу же после установления диагноза [132,185].

Увеличение потребности в тиреоидных гормонах наблюдается уже в I триместре беременности. Поэтому у женщин с выявленным и компенсированным гипотиреозом для поддержания нормальной тиреоидной функции необходимо быстрое повышение ежедневной дозы левотироксина с ранних сроков гестации. По данным литературы, в этом нуждается по крайней мере 80% таких пациенток. В действительности эта цифра близка к 100%. Тех женщин, которым не потребовалось увеличение дозы этого препарата, можно считать фактически излеченными до беременности. Для поддержания эутиреоидного состояния потребуется увеличение суточной дозы Т4 в среднем на 40-50% с широкими индивидуальными колебаниями [140]. При кормлении грудью количество препарата также следует рассчитывать в соответствии с повышенной потребностью в гормонах [135]. Однако единого мнения о дозе тиреоидных гормонов в этот период не выработано. Предполагают, что она должна быть на 25-30% выше, чем до беременности.

Необходим тщательный контроль за проводимым лечением с целью своевременной и адекватной коррекции тиреоидного гормонального статуса на протяжении всей беременности. Дозу препаратов подбирают с учетом содержания гормонов в сыворотке и общего состояния. Уровень ТТГ должен быть нормальным, а уровень свободного Т4 – на верхней границе нормы [141]. Оценку тиреоидного статуса рекомендуется проводить каждые 3 месяца, а при необходимости и чаще. Плановое кесарево сечение рекомендуется проводить при достижении полной компенсации гипотиреоза [73,169].

Проблема гипотиреоза при беременности имеет много аспектов и играет большую роль как для матери, так и для плода. Координация работы акушеров-гинекологов, эндокринологов и педиатров необходима для более полного и успешного решения вопросов, связанных со своевременной диагностикой, профилактикой, лечением тиреоидных расстройств.

Женщины страдающие тиреоидитом Хашимото, во время беременности имеют потенциальный риск развития ПТ [134, 136,172].

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

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – болезнь Базедова-Грейвса - аутоиммунное заболевание, характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой под влиянием специфических антител с последующим нарушением функционального состояния различных органов и систем. ДТЗ является главной причиной тиреотоксикоза как у беременных женщин, так и у небеременных [141]. Но беременность влияет на частоту этого заболевания. В первом триместре она возрастает [126], а в третьем снижается [131]. После родов частота болезни Грейвса вновь резко увеличивается [126]. Так, при анализе тиреоидного статуса у шведских женщин детородного возраста оказалось, что в половине случаев болезнь Грейвса возникала в первый год после последней беременности [136].

При скрытом, или безболезненном, тиреоидите имеет место острое воспаление ЩЖ. Характерной чертой этих состояний является чрезмерный и нерегулируемый выброс тиреоидных гормонов и тиреоглобулина в кровь, что может сопровождаться тиреотоксикозом, который иногда называют деструктивным или тиреолитическим. Полагают, что скрытый тиреоидит обусловлен аутоиммунным заболеванием [135,136, 139,140,141,148,159,165]. Частота скрытого тиреоидита, как это характерно и для других аутоиммунных заболеваний ЩЖ, увеличивается в первом триместре беременности, а в дальнейшем снижается. Однако это трудно доказать, поскольку основной диагностический прием – определение поглощения радиоактивного йода (ПРЙ), которое при тиреоидите резко снижается, при беременности использовать нельзя. Как и другие исследования, требующие введения радиоактивных веществ, определение ПРЙ во время беременности противопоказано.

В послеродовом периоде наблюдается столь резкое возрастание частоты открытого тиреоидита, что для него предложен специальный термин “послеродовой тиреоидит (ПРТ)”, в ряде работ этот термин используется как синоним скрытого тиреоидита. Частота послеродо-

вого тиреоидита колеблется от 2 до 17% [148]. Тиреотоксикоз развивается не у всех больных с послеродовым тиреоидитом; примерно у 1/3 больных тиреотоксическая фаза или совсем отсутствует, либо столь коротка, что ее не успевают заметить [131,148].

Клинические проявления легкого тиреотоксикоза во многих отношениях напоминают проявления самой беременности. У беременных женщин часто наблюдается одышка, связанная с легким компенсированным алкалозом [134,136]. Объем циркулирующей крови, ударный объем и частота сердечных сокращений у них возрастают, и нередко развиваются тахикардия и сердцебиения [135]. Аппетит повышается, и чаще, чем у небеременных, имеют место жалобы на утомляемость, нарушения сна и эмоциональную лабильность. При тиреотоксикозе на фоне беременности все эти симптомы приобретают большую тяжесть и, кроме того, появляются некоторые более специфические признаки, к которым относится зоб, несмыкание век и прис-тальность взгляда, а также офтальмопатия (Грейвса). Несмотря на повышение аппетита, беременные больные часто недостаточно прибавляют массу тела, что в свою очередь указывает на возможное наличие тиреотоксикоза. Отмечаются жалобы на сухость кожи [136]. Признаки и симптомы послеродового тиреотоксикоза отличаются от любого другого тиреотоксикоза только сроком своего появления, поэтому реже наблюдаются клинические проявления.

Если не считать редких случаев тиреотоксикоза, индуцированного ТТГ, диагноз этого заболевания у беременных женщин и в послеродовом периоде устанавливают на основании значительного снижения уровня ТТГ и повышения концентрации свободного тироксина (Т₄) и/или свободного трийодтиронина (Т₃) в сыворотке. Поскольку содержание тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) в сыворотке в первом триместре увеличивается и остается высоким до родов, уровни общих Т₄ и Т₃ в сыворотке при беременности, как правило, повышены [132]. Максимальные концентрации Т₄ в сыворотке отмечаются примерно на 16-й неделе после зачатия [177,185]. У большинства беременных женщин содержание Т₄ и Т₃ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы [135]. В отличие от этого концентрации свободного Т₄ и Т₃, а также индекс свободного тироксина (ИСТ) изменяются мало. У некоторых женщин обычно к концу первого триместра беременности несколько возрастает содержание и свободных тиреоидных гормонов. Беременность практически не

влияет на уровень ТТГ в сыворотке, если не считать некоторой тенденции к его снижению к концу первого триместра [134]. Снижение содержания ТТГ, как и небольшое повышение ИСТ в это время, связано, вероятно, с попаданием в плазму ХГЧ [131].

После родов концентрация ТТГ в сыворотке снижается, и поэтому средний уровень ТТГ к 6-й неделе практически нормализуется [126]. Диагностические критерии тиреотоксикоза в послеродовом периоде те же, что и у всех других лиц. Однако, поскольку большинство случаев тиреотоксикоза, развивающегося в первые 6 мес. по окончании беременности [131], приходится на долю именно послеродового тиреотоксикоза, у таких женщин следует определять ПРЙ, равно как и ИСТ, и уровень ТТГ.

Для тиреотоксикоза характерна гипоменоррея, но ановуляция развивается лишь у небольшого числа женщин, и поэтому фертильность практически не меняется [161]. Значит тиреотоксикоз не исключает беременность. Во время беременности необходимо быстро начать лечение и осуществлять тщательное наблюдение за больной. На ранних стадиях беременности тиреотоксикоз, вероятно, повышает риск выкидыша и, кроме того, обуславливает низкую массу тела плода и тяжелую преэклампсию к моменту родов [141].

К сожалению, при беременности можно применять не все обычные методы лечения тиреотоксикоза, например, нельзя вводить радиоактивный йод [132]. Необходимо также с особой тщательностью подбирать дозы анти tireоидных средств, поскольку они влияют не только на мать, но и (в силу переноса через плаценту) на плод.

Средством выбора при лечении тиреотоксикоза на фоне беременности являются анти tireоидные препараты. В тех случаях, когда больные раньше не получали их, также следует отдавать предпочтение пропилтиоуроцилу (ПТУ), а не метимазолу (ММ) [132,140], поскольку ПТУ меньше проникает через плаценту, чем ММ. Другая причина заключается в том, что прием ММ иногда приводит к нарушению оволосения головы у новорожденных (aplasia cutis) [139]. Практически нет оснований утверждать, что ММ чаще вызывает гипотиреоз у плода, чем ПТУ. Кроме того, причинная связь между приемом ММ матерью апласия cutis у плода до конца не доказана, и в ряде крупных наблюдений, где беременных женщин лечили ММ, были получены вполне удовлетворительные результаты [132]. Наконец, следует учитывать и общие преимущества ММ перед ПТУ. ММ мож-

но принимать реже, чем ПТУ, и его прием в низких дозах сопряжен с меньшим риском побочных эффектов. Поэтому у тех больных, которые начали принимать ММ до беременности, лучше продолжать терапию именно этим препаратом, а не менять его на ПТУ. Смена анти-тиреоидных препаратов чревата опасностью развития декомпенсации тиреотоксикоза, что увеличивает риск для матери и плода [131,140].

Начальные дозы ПТУ для беременных женщин составляют примерно 150-200 мг каждые 12 ч. Лечение ММ следует начинать с относительно малых доз, обычно не превышающих 30 мг\сут. Это снижает риск не только гипотиреоза у плода, но и агранулоцитоза [128]. Хотя многим больным с тиреотксикозом можно назначать суточную дозу ММ в один прием [149].

Целью применения анти-тиреоидных средств является устранение тиреотоксикоза у матери без индукции гипо-тиреоза у плода. Обычно это достигается путем подбора таких доз, при которых ИСТ сохраняется у верхней границы нормы. Добавлять тиреоидные гормоны для предотвращения гипотиреоза у плода (вследствие приема матерью анти-тиреоидных средств) не имеет смысла, поскольку, как показали специальные исследования, одновременный прием матерью тиреоидных гормонов и анти-тиреоидных средств обуславливает более низкую концентрацию Тх и более высокий уровень ТТГ в сыворотке пуповинной крови, чем прием одних только анти-тиреоидных средств [141]. После исчезновения признаков тиреотоксикоза дозы анти-тиреоидных средств можно снижать и, поскольку во II и III триместрах беременности обычно наблюдается ремиссия болезни Грейвса, эти средства можно вообще отменить. Некоторые клиницисты, учитывая стрессорное воздействие родов, считают целесообразным продолжать лечение низкими дозами анти-тиреоидных средств до самых родов или даже после них.

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

подобрать дозировку анти tireоидных средств. При подозрении на тяжелый гипотиреоз у плода можно подумать о внутриамниотическом введении L-тироксина. При болезни Грейвса у матери существует опасность развития тиреотоксикоза у плода и новорожденного, поскольку материнские ТСИ способны проникать через плаценту. Эта опасность сохраняется даже в том случае, если мать лечилась радиоактивным йодом или перенесла операцию на ЩЖ. Гипертиреоз у плода иногда является причиной его гибели, а у выживших новорожденных чревато пороками развития. Тиреоидный статус плода можно точно определить по содержанию гормонов в пробах крови, получаемых с помощью кордоцентеза, но такая операция, по мнению авторов, редко бывает оправданной, поскольку иногда приводит к смерти младенца. Вместо этого при наличии клинических признаков гипертиреоза у плода и отсутствии других причин нарушения его состояния следует просто начать введение или увеличить дозы анти tireоидных средств. В такой ситуации может возникнуть необходимость дополнительного назначения матери тиреоидных гормонов, чтобы предотвратить у нее развитие гипотиреоза, особенно если она в прошлом получала радиоактивный йод или перенесла тиреоидэктомию. Идеального метода лечения тиреотоксикоза у плода все еще не существует, а при любом методе нельзя ориентироваться на какой-либо один параметр [174].

После родов за состоянием женщин с болезнью Грейвса необходимо тщательно наблюдать, поскольку в этот период возрастает риск рецидива. В некоторых случаях лучше продолжать лечение низкими дозами анти tireоидных средств минимум 6 мес., даже если к моменту родов у женщин имела место ремиссия заболевания. Кормление ребенка грудью не является противопоказанием при приеме ПТУ, т.к. он относительно безопасен. Однако в таких случаях рекомендуется все же периодически проверять тиреоидный статус младенца [128].

Тиреотоксическая фаза ПРТ редко требует лечения, поскольку она обычно транзиторна. Однако у небольшого числа больных тиреотоксический тиреоидит сменяется истинной болезнью Грейвса, и тогда приходится применять анти tireоидные средства. Диагностика этого осложнения требует тщательного наблюдения и повторных определений ПРИ (если конечно, большая сама не кормит ребенка грудью).

Влияние функции ЩЖ на фетоплацентарную систему беременных в условиях йододефицита

Известно, что во время беременности на первое место выступают гормоны плаценты и фетоплацентарного комплекса (ФПК), формирующегося во время беременности [108,118].

Плацента – уникальный орган репродуктивной системы, наделенный важнейшими физиологическими функциями: гормональной, метаболической и защитной, которые в условиях беременности поддерживают и формируют гомеостаз плода и материнского организма [118]. Поэтому исследование функциональной системы мать-плод является одной из задач перинатологии [24].

Плацента обладает как прямыми (материнский организм – плацента, плацента - плод), так и обратными связями, направленными в сторону матери – от плода и к плаценте [108]. Необходимо отметить, что тонкие механизмы этих взаимоотношений меняются в течение беременности. Так, в первые недели велика роль плаценты как продуцента хорионического гонадотропина, нарастающая концентрация которого во многом определяет наступление гестационной доминанты. В течение эмбрионального периода доминирует прямое влияние продуктов синтеза гормонов плаценты на органогенез и функции органов и системы плода. В III триместре возрастает регулирующая роль веществ, выделяемых плодом, на функции плаценты и на организм матери [24,108,118].

Эмбрион и плод являются основными объектами деятельности функциональной системы «мать-плацента-плод», которая призвана обеспечить их гомеостаз на всех этапах беременности.

Плацента продуцирует большое количество гормонов белковой и стероидной природы, из которых особенное значение имеют хорионический гонадотропин (ХГ) и плацентарный лактоген (ПЛ), которые продуцируются на ранних сроках беременности и их определение на протяжении беременности позволяют проводить оценку ФПК. Повышение уровня хорионического гонадотропина в крови беременных может стимулировать функцию ЩЖ [89].

Основой акушерской патологии, оказывающей неблагоприятное влияние на исход беременности для плода и для матери, является плацентарная недостаточность [119,125].

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) может развиваться

под влиянием различных причин. Нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы, патологией почек, печени, легких. Особенно на нее могут оказывать влияние заболевания нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция ЩЖ) [24,78,111,124,125,126,127].

Среди осложнений беременности, наиболее часто сопровождающихся ФПН, ведущее место занимает гестоз, что обусловлено известными патогенетическими механизмами и морфофункциональными изменениями в системе мать-плацента-плод, которые имеют место при данной патологии. Степень выраженности ФПН, соответственно, зависит от тяжести и длительности течения гестоза [5,108,110,124,125].

Угрозу прерывания беременности следует одновременно рассматривать и как причину, и как следствие ФПН [118, 119]. В связи с различной этиологией ФПН при угрозе прерывания беременности патогенез этого осложнения имеет различные варианты, а прогноз для плода зависит от степени развития компенсаторно-приспособительных реакций [24].

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

Плацента – богатый источник гормонов, которые выполняют специфические функции, а также локально модифицируют плацентарную гормональную секрецию - с одной стороны, и влияют на функцию гипофиза матери и/или плода с другой. Показано, что эндокринные железы плода формируются и начинают функционировать с ранних сроков его антенального развития. Так, синтез тиреоидных гормонов происходит в ЩЖ 12-недельных плодов. К концу первого триместра между организмом матери и плода устанавливается сложный обмен гормонов [125,132].

Плацента обладает относительной автономностью, однако фетоплацентарные взаимоотношения настолько тесны, что по функциональной активности плаценты можно судить об интенсивности развития плода. Так, при прогрессировании плацентарной недостаточности вначале снижается уровень плацентарного лактогена, затем – эстриола. В то же время, при аномалиях развития плода более показательно содер-

жание эстриола (снижается) и менее - плацентарного лактогена. Исследование уровня гормонов в динамике позволяет своевременно решить вопрос о сроках и методах терапии родоразрешения [118].

В эмбриогенезе способность ЩЖ аккумулировать йод определяется с 10-й недели беременности. С 11-й недели беременности в крови плода выявляется свободный и связанный тироксин и, соответственно, тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ). Несколько позднее, с 12-14 недель, в кровотоке плода обнаруживается тиреотропный гормон (ТТГ).

Тиреотропинрилизинг гормон (тиролиберин) появляется на более ранних этапах эмбриогенеза (4-5 нед.), поскольку плацентарный барьер практически непреодолим ни для тиреоидных гормонов, ни для ТТГ. Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система плода формируется самостоятельно и независимо от гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы матери [118]. Однако в организме последней создаются условия для дефицита йода в связи с тем, что часть йода переходит в плаценту и расходуется на синтез тиреоидных гормонов плода, а также в связи с тем, что возрастает почечный клиренс йода во время беременности. Это приводит к гиперплазии ЩЖ матери, хотя частные механизмы этого процесса полностью не раскрыты [119].

Как было указано ранее, степень изменения йодного обмена и функциональной активности ЩЖ матери зависит от срока беременности и биогеохимической местности проживания – наличие или отсутствие экзогенного дефицита йода. В условиях эндемического зобного очага усугубляется йодная недостаточность, обусловленная беременностью, последствиями которой могут быть: прерывание беременности в различные сроки, нарушение процессов имплантации и эмбриогенеза, мертворождаемость, нарушение нормального процесса созревания плода, сопровождающиеся таким крайним состоянием, как микросомия (гипотрофия). Тиреоидная патология способствует развитию нефропатии и тиреоприивной анемии [111,118].

Отмечается, что у беременных с гипотиреозом при адекватной тиреоидной терапии функция фетоплацентарной системы остается удовлетворительной, и плод не страдает [108].

Установлена корреляция между назначением препаратов ЩЖ в конце второго, третьего триместров -с одной стороны, и развитием фетоплацентарной недостаточности, гипотрофии плода и угрозы невынашивания беременности- с другой [122,183].

ГЛАВА II

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью и для решения поставленных задач были обследованы 396 женщин в период гестации и пуэрперия: 100 беременных без патологии щитовидной железы и 296 - с патологией щитовидной железы.

Возраст обследованных составил 17-40 лет (в среднем, 28.5 ± 3.1). Обследованные были распределены на 2 группы: основную и контрольную. Основная группа была разделена на подгруппы. Первую подгруппу составили беременные пациентки с диффузным (эндемическим) зобом, который наблюдался у 125 беременных, вторую - с многоузловым (эндемическим) зобом - у 75, третью - с гипотиреозом - у 49, четвертую - с тиреотоксикозом (гипертиреоз) - у 47. В контрольную группу вошли 100 беременных женщин без патологии щитовидной железы.

Исходя из поставленных задач, нами кроме общепринятых клинических и акушерских исследований, применялись специальные методы диагностики.

Общеклинический и акушерский методы исследования

В процессе выполнения работы проводили изучение анамнеза, особенностей течения гестации, исходов беременности у женщин с заболеваниями щитовидной железы (296 беременных), поступивших на обследование и лечение в Республиканский Перинатальный Центр (РПЦ) Республики Дагестан.

На каждую беременную были составлены статистические карты, включающие комплекс анамнестических, клинических, параклинических и лабораторных исследований. Анамнестические данные были получены путем личного собеседования с пациентками, а также выписки необходимых сведений из диспансерных карт беременных (форма №113), историй родов (форма №003у), историй новорожденного (форма №097у).

Программа предварительного исследования содержала следующий комплекс социально-гигиенических и медико-биологических данных о беременных и роженицах: возраст, семейное положение

женщины, уровень образования, социальное положение, наличие вредных привычек, соматический анамнез, сведения о менструальной и репродуктивной функции. В карту включали следующие сведения: гинекологические заболевания, особенности течения настоящей беременности по триместрам, наличие осложнений беременности, время первого посещения врача и первого шевеления плода. В карте фиксировали также исход беременности, особенности течения послеродового периода, суточное количество молока у родильниц в раннем пuerперии.

Фиксировали также экстрагенитальные заболевания: сведения о сроке выявления, длительности, тяжести течения, влияние на течение беременности проводимой терапии и ее эффективности.

Регистрировали и объективные показатели клинического состояния обследованных женщин (вес тела, артериальное давление, пульс, показатели крови, мочи и др.).

В течение беременности за больными осуществляли диспансерное наблюдение. Беременных госпитализировали при первых жалобах на плохое самочувствие, возникновении осложнений беременности и за 2-3 недели перед родами.

У рожениц, кроме объективного состояния, клинического статуса фиксировали продолжительность родов, характер развития родовой деятельности, осложнений, а также показатели состояния плода и новорожденного.

Все беременные консультированы эндокринологом, терапевтом. При наличии показаний беременные были консультированы невропатологом и окулистом. У всех обследуемых женщин исследовалось количество и качество грудного молока.

Верификация диагноза заболеваний ЩЖ у беременных основных групп проводилась при осмотре терапевтом, эндокринологом и при проведении УЗИ ЩЖ. Степень увеличения ЩЖ оценивалась визуально-пальпаторным способом в соответствии с классификацией ВОЗ (1994).

Новорожденные обследованы по общепринятой методике. После рождения проводилась оценка новорожденного по шкале **Apgar**, антропометрическое исследование. Физическое развитие оценивалось при рождении по центильным таблицам и индексу массо-ростовых соотношений (**Ponderal Index**), который рассчитывался по формуле: $M = D \times 100$, где M - масса тела новорожденного (в граммах), D - длина

тела новорожденного (в сантиметрах). Средняя норма располагалась между 25-м, 50-м и 75 перцентильями. Значения ниже 25-го и выше 75-го перцентилья считались отклонениями от средней нормы. Анализировали особенности периода новорожденности совместно с неонатологом.

Специальные методы исследования

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы беременных, рожениц, плода и новорожденного были использованы следующие показатели, комплексно характеризующие эту систему: концентрация тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), концентрация общего тироксина (Т₄), концентрация трийодтиронина общего (Т₃) в сыворотке крови, а также тироксинсвязывающая способность сывороточных глобулинов, антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

У рожениц кровь брали в конце второго периода своевременных самопроизвольных родов. У беременных, подвергаемых операции кесарева сечения, кровь брали до введения наркотических средств.

Определение гормонов в плазме крови беременных женщин проводили радиоиммунологическим методом (РИА) с применением меченных ¹²⁵J гормонов - соответствующих лигандов. Для этого использовались специальные наборы фирмы Immunotech (Чехия) и ЦМС БИО (Франция).

Для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса проводили радиоиммунологическое исследование концентрации плацентарного лактогена и эстриола методом конкурентного связывания гормонов со специфическими к ним антителами. Антитела, присутствующие в анализируемом образце, конкурируют за связывание с 1-ТПО с человеческими поликлональными антителами к ТПО, иммобилизованными на стенках пробирок.

Анализируемые образцы, калибровочные пробы и 1-ТПО инкубируют в пробирках с антителами. Затем удаляют жидкое содержимое и измеряют связанную активность. Концентрацию антител к ТПО определяют по калибровочным кривым.

Для установления полноценности лактационной функции у женщин с патологией щитовидной железы определялось содержание ПРЛ в сыворотке крови радиоиммунологическим методом во время

беременности и в послеродовом периоде. Для определения концентрации ПРЛ забор крови из локтевой вены у беременных проводили утром натощак, а у кормящих женщин - утром за час до кормления на 2-е и 6-е сутки послеродового периода.

Исследования выполнены в лаборатории Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (директор центра д-р мед.наук, заслуженный деятель науки, академик РАМН В.И.Кулаков) РАМН, Москва.

Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса проводились ультразвуковое исследование (**УЗИ**) плода и плаценты, доплерометрия сосудов матки и плода.

УЗИ осуществляли на аппарате "Аloka-630" (Япония), работающего в режиме реального масштаба времени, с использованием линейного и конвексного датчиков с частотой 3.5 МГц. При этом определялись следующие параметры: бипариетальный размер головки плода (БПР), средний диаметр грудной клетки и живота (ДГ и ДЖ), длина бедра (ДБ), локализация плаценты, ее толщина и степень зрелости. Исследования проводились в динамике беременности: 7-8 нед., 13-16 нед., 34-36 нед., 38-40 нед. и во время поступления в стационар. Фетометрические ультразвуковые показатели сопоставляли с нормативами для определения срока беременности.

Всем беременным и роженицам проводилось специальное акушерское исследование по общепринятому стандарту.

Оценка степени тяжести ОПГ - гестоза проводилась по шкале Goeke С. (1978), дополненной в клинике Г.М.Савельевой.

О функциональном состоянии плода судили по данным **биофизического профиля плода** (БФПП), который включал показатели, определяемые при УЗИ, и результаты нестрессового теста, полученные при кардиомониторном исследовании.

Биофизический профиль в сроке 34-42 недели оценивали по методике, предложенной А.М.Vintzilcos et al. (1983), с учетом 6 параметров: результаты нестрессового теста (НСТ) при кардиомониторном наблюдении и данные, полученные при УЗИ двигательной активности плода (ДАП), дыхательных движений плода (ДДП), тонуса плода (Т), объема околоплодных вод (ООВ) и степени зрелости плаценты (СЗП) по методике Р.Grannum (1979). Каждый параметр оценивался в 0, 1 и 2 балла. Суммарную оценку БФПП проводили с учетом рекомендаций, предложенных для плаценты с гестозом

О.Т.Шраер (1990). При этом оценка в 10-12 баллов расценивалась как нормальная, оценка в 8-9 баллов - удовлетворительная, в 6-7 баллов - в 5 и ниже баллов - патологическая.

Кардиотокографическое исследование проводилось на аппарате фирмы Hewlett Packard (Германия) непрямым способом. Оценка кардиотокограмм производилась в зависимости от показателя состояния плода по шкале W.Fisher (1973), при этом 8-10 баллов указывает на удовлетворительное состояние плода, 6-7 баллов - на начальные проявления внутриутробной гипоксии плода, 5-4 - на выраженные нарушения состояния плода, ниже 4 баллов - на критическое состояние плода.

При оценке КТГ использовался показатель состояния плода (ПСП) [Агеева М.И.,1993; Демидов В.Н. и соавт.,1983]. Значение ПСП менее 1.0 – расценивалось, как отсутствие нарушений в состоянии плода; 1.0-2.0 - указывали на наличие проявления внутриутробного страдания плода; 2.0-3.0 - о выраженном нарушении состояния плода; 3.0 и более - о критическом состоянии плода. Всего проведено 82 кардиотокографических исследования

Для выявления нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного **кровотока** проводилось доплерометрическое исследование на аппарате “Алока-630” (Япония), работающем в реальном масштабе времени с использованием секторного механического датчика 3 МГц, в маточной артерии, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода. Ультразвуковая диагностика проведена в конце беременности всем пациенткам в I, II и III триместрах [Грищенко В.И. и соавт.,1987; Зыкин Б.И.,1990; Сидорова И.С. и соавт.,1989].

Для оценки **гемодинамики** использовали качественные параметры кровотока - так называемые “угол-независимые” индексы, характеризующие периферическое сосудистое сопротивление:

-систола-диастолическое отношение $СДО=A/B$;

-индекс резистентности $ИР=(A-B)/A$;

-пульсационный индекс $ПИ=(AB)/C$, где А - максимальная скорость кровотока в систолу, В - минимальная скорость кровотока в диастолу, С - средняя скорость кровотока в течение сердечного цикла.

Зоб был диагностирован при первом посещении беременной женской консультации в течение I триместра. Наличие зоба определяли визуально и пальпаторно по степени соответствующей классификации.

Локализацию ЦЖ. объем ее и структуру определяли с помощью УЗИ (тиреозография).

Количественное определение иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии (РИД) по Манчини в лаборатории клинической иммунологии (руководитель - д-р мед.наук, профессор Г.Т.Сухих) Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (директор центра д-р мед.наук, заслуженный деятель науки, академик РАМН В.И.Кулаков) РАМН, Москва.

Принцип метода заключается в том, что образцы исследуемых сывороток помещают в лунки агара, который содержит антитела к иммуноглобулинам одного из классов IgG, IgA или IgM в известной концентрации. Иммуноглобулины, диффундирующие из лунок в агар, при взаимодействии с соответствующими антителами будут образовывать кольца преципитации, размер которых пропорционален содержанию в сыворотке обследуемого иммуноглобулина того или иного класса.

Антифосфолипидные антитела (АФА) IgM- и IgG-изотипов определяли в сыворотке периферической крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), для проведения которого использовали высокоочищенные препараты фосфолипидов [кардиолипина (КЛ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилхолина (ФХ)], конъюгаты мышиных моноклональных антител к IgM и IgG человека с пероксидазой хрена и субстратно-хромогенный раствор, содержащий о-фенилендиамин и перекись водорода [2]. Фосфолипиды, растворенные в этиловом спирте, адсорбировали на поверхность лунок полистирольного микропланшета. Планшеты обрабатывали раствором желатина для блокирования свободных центров связывания на поверхности полистирола. Образцы сыворотки крови исследовали в разведении 1:50. Конъюгаты против IgM и IgG человека использовали в разведениях 1:20 000 и 1:50 000 соответственно. Оптическую плотность (ОП) измеряли при 492 нм на спектрофотометре "Multiskan MCC/340" ("Labsystems", Финляндия). Результат анализа считали положительным, если средняя оптическая плотность исследуемого образца превосходила сумму средней оптической плотности отрицательных контролей и трех среднеквадратичных отклонений. АФА определяли у женщин каждые 3-4 недели в течение беременности.

Для определения антител к ХГЧ был использован разработанный

ный И.В.Пономаревой и соавт. (1998) иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием высокоочищенного препарата ХГЧ ("Sigma", США) мышинных моноклональных антител (МКАТ) к α -субъединице ХГЧ (Центр молекулярной диагностики и лечения, Москва) и конъюгатов мышинных моноклональных антител против иммуноглобулинов человека классов М (IgM) и G (IgG) с пероксидазой хрена (Институт вирусных препаратов РАМН). к α -субъединице ХГЧ в 0.1 М карбонато-бикарбонатном буферном растворе с концентрацией 3 мкг\мл по 100 мкл на лунку, инкубировали при 20 ± 2 град.С в течение 18 ± 2 ч. После каждого этапа анализа планшеты промывали 4 раза фосфатно-солевым буферным раствором, pH 7.4, содержащим 0.5 г\л твина-20. Лунки с адсорбированными МКАТ обрабатывали 20% раствором бычьего сывороточного альбумина ("Serva") в 0.1М карбонатно-бикарбонатном буферном растворе, вносили по 200 мкл в лунку, инкубировали при 20 ± 2 град.С в течение 1.5 ч. Для разведения препарата ХГЧ, сывороток крови и конъюгатов использовали фосфатно-солевой буферный раствор, содержащий 0.5 г\л твина-20 и 0.5% бычьего сывороточного альбумина, реагенты вносили по 100 мкл в лунку, инкубации проводили при 20 ± 2 град.С на встряхивателе в течение 1 ч. Препарат гормона использовали в концентрации 6000 МЕ\л, исследуемые сыворотки в разведении 1:100, конъюгаты против и IgG человека соответственно в разведениях 1:100 000 и 1:50 000. Субстратно-хромогенную смесь, содержащую о-фенилендиамин и H₂O₂, добавляли в лунки по 100 мкл и инкубировали при 20 ± 2 град.С в темноте в течение 15 мин. Оптическую плотность измеряли при 492 нм на фотометре "Multiskan MCC/340" ("Labsystems", Финляндия).

Результат анализа считали положительным в случае, если оптическая плотность образца превышала сумму средней оптической плотности отрицательных контролей и трех среднеквадратичных отклонений.

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с заболеваниями ЩЖ проводили методом иммуноферментного анализа (ELIZA) с использованием наборов "Cytimmune" (США) по протоколу, указанному в инструкции. Оценку оптической плотности осуществляли на фотометре "Microplate reader Model 550" (Bio Rad, США) при длине волны 495 нм.

При расчете результатов в процессе определения ИЛ-1 β и ФНО-

α строили стандартную кривую на логарифмической бумаге. Известные концентрации ИЛ-1 β откладывали на логарифмической шкале (ось X), а соответствующие величины оптической плотности - на линейной шкале (ось Y). Чем больше концентрация ИЛ-1 β в образце, тем больше оптическая плотность (прямая зависимость). Концентрацию ИЛ-1 β в исследуемых образцах можно также определить по стандартной кривой.

Иммунологические исследования выполнены в лаборатории клинической иммунологии (руководитель - д-р мед.наук, профессор Г.Т.Сухих) Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (директор центра д-р мед.наук, заслуженный деятель науки, академик РАМН В.И.Кулаков) РАМН, Москва.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием программ STATISTICA (189)

Рассчитывали параметры M , $\pm m$, σ , а при сравнительной оценке двух величин вычисляли критерий достоверности Фишера, Стьюдента и степень вероятности (P).

ГЛАВА III

Клиническая характеристика обследованных беременных

В Дагестане, с его различными климато-географическими поясами, этническим многообразием, укладом жизни, характером питания, исследование гестации у беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) является одной из приоритетных проблем.

Таблица 1.

Сравнительные показатели беременности, родов, у женщин с патологией ЩЖ в Дагестане.

	2000	2001	2002	2003	2004
1. Всего беременных	36209	37611	39611	39832	40640
2. Из них с заболеваниями ЩЖ	1963	2646	3676	3680	4770
3. % отнош. беремен. с заболев. ЩЖ к числу всех беременных	5,4	7,0	9,2	9,2	11,7
4. Всего родов	37697	38621	40464	41338	41843
5. Из них с заболеваниями ЩЖ	936	1178	1468	1549	1998
6. % отнош. родов с ЩЖ к числу всех родов	2,5	3,1	3,6	3,7	4,8

Как видно из изложенного выше, процент женщин с патологией ЩЖ за 5 лет увеличился в 2,1 раза.

Проведенные исследования убедительно показывают, что в современных условиях проблемы эндемического зоба остаются актуальными.

Обследование беременных женщин, лечение и родоразрешение проводилось в Республиканском перинатальном центре с 1998 по 2003 гг. Нами было проанализировано течение беременности, родов и лактационная функция у 350 беременных (из них 296 беременных были с заболеваниями ЩЖ, 100 - без патологии ЩЖ). Они были

разбиты на 4 группы: 1-ю группу составили беременные с диффузным зобом 1-П степени (125 человек), П группу – с узловым зобом (75 человек), Ш группу – с тиреотоксикозом (49 человек), 1У группу – с гипотиреозом (47 человек). Беременные без патологии ЩЖ (100 человек) были избраны в качестве контрольной группы.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, возраст беременных в обследуемых группах колебался в следующих пределах.

Возраст до 20 лет в 1 группе был у 16 (12.8%) беременных, во П группе – у 10 (13.3%), в Ш группе – у 6 (12,2%), в 1У группе – у 8 (17,1%), в контрольной группе – у 14 (14%) беременных. Возраст от 20 до 25 лет составил в 1 группе у 51 (40.8%) беременных, во П группе – у 30 (40%), в Ш группе – у 18 (36,7%), в 1У группе – у 19 (40,4%), в контрольной группе – у 40 (40%). Возраст от 26 до 30 лет составил в 1 группе у 31 (24.8%) беременных, во П группе – у 20 (26.7%), в Ш группе – у 18 (36.7%), в 1У группе – у 10 (21,3%), в контрольной группе – у 25 (25%). От 31 года и выше составил в 1 группе у 27(24,8%), во 2 группе - 15(20%), в третьей –7(14,2%), в четвертой группе-10(21,3%)(рис.1)

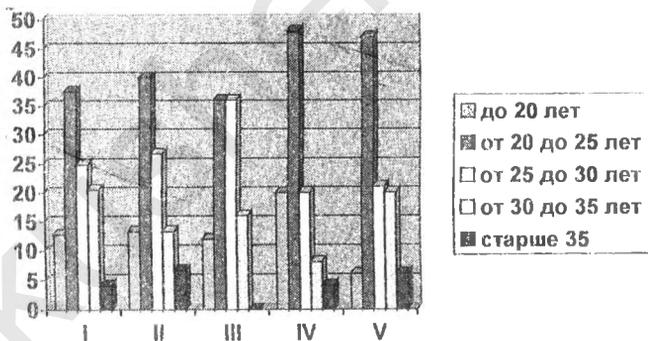


Рис. 1 Распределение обследованных беременных по возрасту

Процент беременных с заболеваниями ЩЖ в возрасте от 20 до 30 лет в среднем составил 66.8%, в контрольной группе беременные в этом же возрасте составили 68.0%.

Анализ возрастного состава обследованных групп показал, что большинство женщин - молодого чадородного возраста.

Социальный уровень обследованных женщин во всех группах

был ниже, чем в контрольной группе (таблица 2).

Таблица 2

Социально – бытовые условия жизни у обследуемых беременных

Условия жизни	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреогок-сик.		Гипотире-оз		Контроль	
	А б	%	Аб с	%	Аб с	%	Аб с	%	Абс	%
Неудовлет-воритель-ные	26	20,8	12	16,0	13	26,5	14	29,8	8	8,0
Удовле-творитель-ные	63	50,4	44	58,7	26	53,1	25	53,2	66	66,0
Хорошие	36	28,8	12	25,3	10	20,4	8	17,0	26	26,0

Исследования взаимоотношений (рис.2) в семье показали, что благополучные взаимоотношения в семье у беременных с заболеваниями ЩЖ наблюдались в среднем в 73.6% случаев, в контрольной – в 80%. Процент семей с частым стрессом наблюдался в группе с патологией ЩЖ в среднем у 26.4% больных, в контрольной – у 20%.

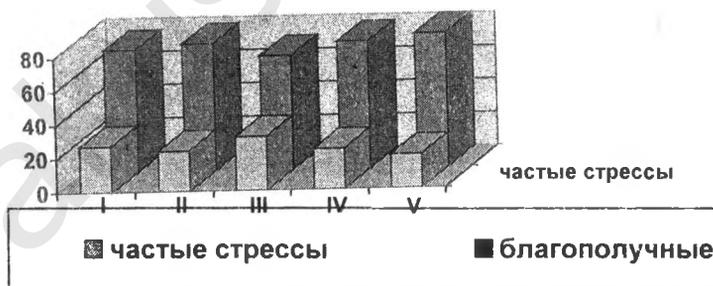


Рис. 2 **Взаимоотношения в семье у обследуемых беременных**

Исследование характера трудовой деятельности у наблюдаемых беременных (таблица 4) показало, что во всех обследованных группах преобладала доля женщин, занимающихся физическим трудом: в I группе - 58.4% женщин, во II группе - 60.0%, в III группе - 67.0%, в IV группе - 66.0% и в контрольной - 54.0%. Процент беременных, занятых умственным трудом, составил: в I группе 41.6%, , во II группе 40.0%, в III группе 32.7%, в IV 34.0%, в контрольной 46.0%.

Таблица 3

Характер выполняемой работы у обследуемых беременных

Характер труда	I(n-125)		II(n-75)		III(n-25)		IV(n-25)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Умственный труд	52	41,6	30	40,0	8	32,0	8	32,0	46	46,0
Физический труд	73	58,4	45	60,0	17	68,0	17	68,0	54	54,0

При распределении беременных по массе тела (таблица 4) мы отметили, что в группе с диффузным зобом I-II ст. женщины с массой тела 50-70 кг составили большой процент (80.0%), чем у женщин с узловым зобом (64.0%). тиреотоксикозом (63.3%), гипотиреозом (34%), при контроле 72.0%. Беременные с массой тела от 70-80 кг составили женщины с тиреотоксикозом - 36.7%, и с гипотиреозом - 32.7%, а женщины с узловым зобом составили 28.0±5.2%, с зобом I-II степени - 14.4%, при 18.0% в контрольной группе. Масса тела от 80 до 100 кг составила наибольший процент, обнаруживаясь у женщин с гипотиреозом (34.0%). Это составило в 3 раза больший процент, чем в контрольной группе (10.0%).

Таблица 4

Распределение беременных в обследуемых группах по массе тела

Масса тела (кг)	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
От 50 до 70 кг	100	80,0	48	64,0	31	63,3	16	34,0	72	72,0
От 70 до 80 кг	18	14,4	21	28,0	18	36,7	15	32,0	18	18,0
От 80 до 100 кг	7	5,6	6	8,0	-	-	16	34,0	10	100,0

При исследовании становления менструальной функции (Таблица 5) было отмечено более позднее становление менструального цикла в группах с патологией ЦЖ, в среднем у 34.0% женщин по сравнению с контрольной группой (12.0%). В группе с диффузным зобом своевременно менструация установилась у 77 (61.6%) женщин, позднее менархе было у 32 (25.6%), раннее у 16 (12.8%). В группе с узловым зобом раннее становление менархе было у 10 (13.3%) пациенток, своевременное – у 42 (56.6%), позднее – у 23 (30.7%). В группе с тиреотоксикозом раннее становление менархе было у 8 (16.3%) пациенток, своевременное – у 23 (47.0%), запоздалое – у 18 (36.7%) ($P < 0.01$) А у пациенток контрольной группы раннее становление менархе было у 8 (8.0%), своевременное – у 80 (80.0), запоздалое – у 12 (12.0%). Средний возраст менархе в группе с диффузным зобом I-II степени составил 14.0 ± 0.2 лет, в группе с узловым зобом – 14.5 ± 0.3 лет, в группе с тиреотоксикозом – 16.2 ± 0.2 лет, в группе с гипотиреозом – 14.8 ± 0.2 лет, в контрольной группе – 12.5 ± 0.5 лет. Данные достоверны. ($P < 0,05$).

Таблица 5

Становление менархе у обследуемых беременных

Начало мен.функ.	Раннее		Своеврем.		Позднее		Сред.возраст менархе
	11-12		13-15		16-17		
Возраст(лет)	11-12		13-15		16-17		М±м
группы	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс
Диффузный зоб 1-2 ст	16	12,8	77	61,6	32	25,6	14,0±0,2
Узловой зоб	10	13,3	42	56,0	23	30,7	14,5±0,3
Тирео-токсикоз	8	16,3	23	47,0	18	36,7	16,2±0,2
Гипо-тиреоз	8	17,0	21	44,7	18	38,3	14,8±0,2
Контроль-ная	8	8,0	80	80,0	12	12,0	12,5±0,2

При исследовании периодов нарушений менструальной функции у беременных женщин (рис.3) было установлено, что наибольший процент нарушений (в среднем, 36.0%) во всех группах с заболеваниями ЩЖ был в репродуктивном периоде, при 9.0% - в контрольной группе. А в ювенильном периоде нарушения менструальной функции наблюдались в среднем у 16.0% беременных с патологией ЩЖ, при 8% - в контрольной группе.

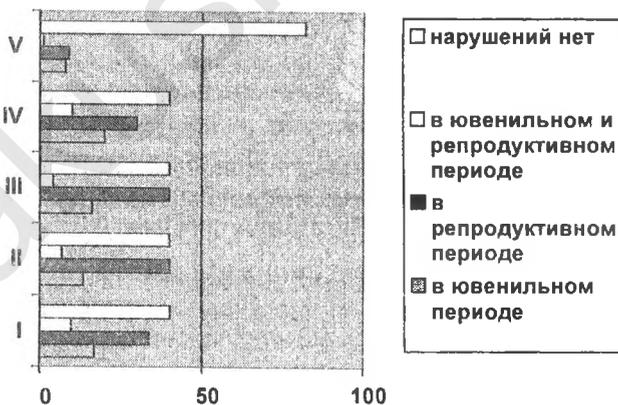


Рис. 3 Периоды нарушений менструальной функции у беременных в обследуемых группах

Различные нарушения менструально-овариального цикла в анамнезе наблюдались нами у 59.4% беременных с патологий ЩЖ, а в контрольной группе – у 18.0%

При исследовании репродуктивной функции у наблюдаемых беременных пациенток (таблица 6) было установлено, что первобеременных женщин было в I группе 42 (33.6%), во II группе 29 (38.7%), в III группе 26 (53.0%), в IV группе 26 (55.3%), в контрольной 27 (27.0%). Первородящих женщин было в I группе 46 (36.8%), во II группе 4 (5.3%), в III группе 12 (24.4%), в IV группе 9 (19,1.0%), в контрольной 32 (32.0%).

Таблица 6.

Репродуктивная функция в обследованных группах, включая настоящую беременность

Число беременных и родов	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб I-2 ст	Узлов зоб	Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Количество беременностей										
От 1 до 3	99	79,2	61	81,4	37	75,5	43	91,5	87	87,0,4
От 4 до 6	23	18,4	10	13,3	10	20,4	4	8,5	11	11,0
От 7 до 9	3	2,4	4	5,3	2	4,1	-	-	2	2,0
Всего	125	100	75	100	49	100	47	100	100	
Число родов										
От 1 до 2	101	80,8	60	80,0	43	87,8	43	91,5	79	79,0
От 3 до 4	22	17,6	14	18,7	6	12,2	4	8,5	17	17,0,8
Больше 4	2	1,6	1	1,3	-	-	-	-	4	4,0
Всего	125	100	75	100	49	100	47	100	100	100
В том числе первородящие	46	36,8	4	5,3	12	24,4	9	19,1	32	32,0
Первобеременные	42	33,6	29	38,7	25	51,0	26	55,3	27	27,0,5

Из таблицы видно, что наибольший процент беременных женщин имели 1-3 беременности. В I группе они составили 99 (79.2%)

пациентов, во П группе 61 (81.4%), в Ш группе 37 (75.5%), в 1У группе 43 (91.5%), в контрольной 87 (87.0%). Количество беременностей 4-6 имели в 1 группе – 23 (18.4%) пациентки, во П группе 10 (13.3%), в Ш группе 10 (20.4%), , в 1У группе 4 (8.5%), в контрольной – 11 (11.0%). От 7 до 9 беременностей имели в 1 группе 3 (2.4%) пациентки, во П группе - 4 (5.3%), в Ш группе – 2 (4.1%), в 1У группе – нет, в контрольной – 2 (2.0%).

При исследовании количества родов у наблюдаемых беременных женщин установлено, что 1-2 числа родов наблюдалось в 1 группе у 101 (80.8%) пациенток, во П группе – у 60 (80.0%), в Ш группе – у 43 (87.2%), в 1У группе – у 43 (91.5%), в контрольной – у 79 (79.0%). Количество родов 3-4 наблюдалось в 1 группе у 22 (17.6%) пациенток, во П группе – у 14 (18.7), в Ш группе – у 6 (12.2%), в 1У группе – у 4 (8.5%), в контрольной – у 17 (17.0%). Больше 4 родов наблюдалось в 1 группе у 2 (1.6%) пациенток, во П группе – у 1 (1.3%), в Ш и 1У группе – нет, в контрольной – у 4 (4.0%). Достоверность различий $P < 0,05$.

В группе с диффузным зобом 1-П степени число беременностей 7-9 наблюдалось у 3 (2.4%) пациенток. У 4 беременных женщин в анамнезе были от 3 до 4 выкидышей у 3 пациенток. У одной женщины было 7 беременностей, родов – 3 (в анамнезе было 3 выкидыша и одно мертворождение).

В группе с узловым зобом при числе беременностей 7-9 было три выкидыша, два мертворождения, одна – замершая беременность.

В группе с тиреотоксикозом у одной женщины было 3 выкидыша (12 нед., 16 нед., 22 нед.), два мертворождения и двое нормальных родов.

При исследовании интергенетического интервала (рис.4) установлено, что его величина в группах с патологией ЩЖ колеблется в основном от 2 до 6 лет и наблюдается в 1 группе у 34.4% пациенток, во П группе – у 40.0%, в Ш группе – у 53.0%, в 1У группе – у 51.1.0%, а в контрольной группе эта доля составила 28%. Наименьшая продолжительность интергенетического интервала до 1 года наблюдалась у женщин контрольной группы (40.0%), тогда как в группах с заболеваниями ЩЖ таких женщин было намного меньше и составили в 1 группе 16%, второй группе – 14.7%, Ш группе – 4.2%, 1У группе – 8.5%.

При исследовании места жительства исследованных женщин ус-

тановлено, что большинство из них проживало в сельской местности. Из пациенток I группы женщин, проживающих в сельской местности, было 72.8%, II группы - 74.2%, III группы - 74.6%, IV группы - 76.2%, контрольной - 70%.

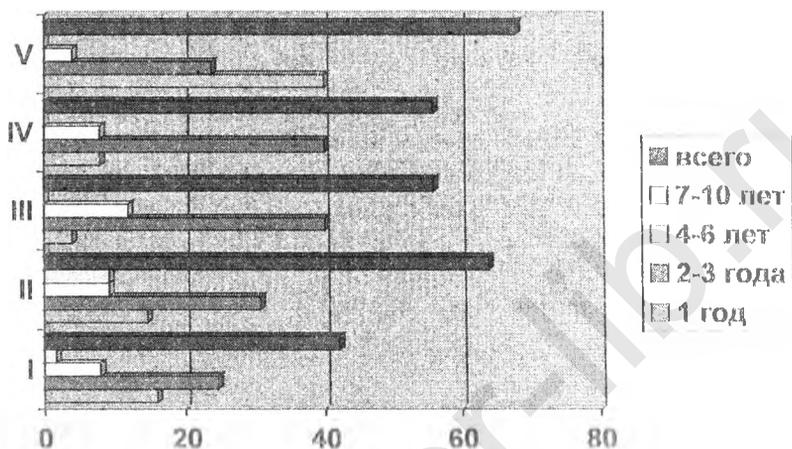


Рис. 4 Величина интергенетического интервала у обследованных беременных.

При исследовании осложнений беременности в исследуемых группах (табл. 7) нами обнаружено, что в анамнезе у обследованных самопроизвольные аборт в группах с патологией ЩЖ наблюдались в среднем у 25.6% женщин, причем наибольший процент этой патологии наблюдался у пациенток как с тиреотоксикозом - у 16 (32.6%) обследованных, так и с гипотиреозом - у 16 (34.6%). В среднем процент самопроизвольных абортов в 1-3 группах составил 22.4%, а в группе с гипотиреозом - 31,9% ($p < 0.01$).

Таблица 7.

Частота осложнений в анамнезе у обследованных беременных.

Осложнения	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб I-2 ст		Узлов зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Самопроизвольный аборт	33	26,4	15	20,0	16	32,6	15	31,9	14	14
Угроза прерывания	50	40	7	9,3	20	40,8	17	36,1	4	4
Преждевременные роды	7	5,6	9	12,0	8	16,3	4	8,5	6	6
Ранние токсикозы	18	14,4	19	25,3	16	32,6	11	23,4	12	12
Гестоз	20	16,0	20	26,7	18	36,7	15	31,9	16	16
Мертворождение	4	3,2	4	5,3	2	4,1	2	4,2	-	-
Выкидыш	26	20,8	15	20,0	12	24,4	13	27,6	-	-

У беременных пациенток с патологией ЩЖ наблюдалась угроза прерывания беременности. Наибольший процент этого осложнения в анамнезе наблюдался у беременных I группы - у 50 (40.0%) пациенток, у пациенток II группы это осложнение наблюдалось у 7 (9.3%) беременных, III группы - у 20 (40.8%), IV группы - у 17 (36.1%), контрольной - у 4 (4.0%) ($p < 0.01$). В среднем угроза прерывания беременности возникала в обследуемых группах с патологией ЩЖ у 30.4% пациенток.

Ранние токсикозы в анамнезе в группе с диффузным зобом I-II степени встречались у 18 (14.4%) пациентов, в группе с узловым зобом - у 19 (25.3%), в группе с тиреотоксикозом - у 16 (32.6%), в группе с гипотиреозом - у 11 (23.4%), в контрольной группе - у 12 (12.0%) пациенток ($p < 0.01$). Полученные нами результаты согласуются с литературными источниками [41,47,48,89,90].

Гестоз возник в I группе у 20 (16.0%) беременных, во II группе - у 20 (26.7%), в III группе - у 18 (36.7%), в IV группе - у 15 (31.9%), в контрольной группе - у 16 (16.0%) пациенток.

Мертворождения в анамнезе наблюдались у пациенток 1 группы в 4(3.2%) случаях, II группы – в 4 (5.3%), III группы – в 2 (4.1%), IV группы – в 2 (4.2%), в контрольной группе в 4 (4.0%) случаев.

Преждевременные роды были в анамнезе в обследованных группах: в группе с зобом I-II степени – у 7 (5.6%) беременных, в группе с узловым зобом – у 9 (12.0%), в группе с тиреотоксикозом – у 8 (16.3%), в группе с гипотиреозом – у 4 (8.5%), в контрольной группе – у 6 (6.0%) ($P < 0.01$).

На довольно высокую частоту осложнений беременностей у женщин, имеющих изменения в функциональной активности ЩЖ, указывают многие авторы [5, 100, 103, 106, 112, 114, 115]. Они связывают эти изменения с нарушением механизмов адаптации организма женщины к беременности и др.

Нами отмечено, что у беременных всех групп характер перенесенных заболеваний в анамнезе был однородным. Причем, имело место сочетание различных заболеваний у одной и той же женщины.

Так, у большинства обследованных женщин беременность наступила на фоне одного и более экстрагенитальных заболеваний, чаще всего из которых были: анемия - от 82% до 100%, хронический пиелонефрит - от 32% до 38%, сердечно-сосудистые заболевания - от 8% до 24%, заболевания нервной системы 12% до 34%, другие - от 16% до 34%. В среднем, экстрагенитальная патология у беременных с заболеванием ЩЖ была выявлена в 88.8% случаев .

Глава IV

Результаты исследования

Течение беременности и родов у женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Таблица 8.

Характер и частота осложнений настоящей беременности у обледованных женщин.

Осложнения беременности	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Осложнения беременности (всего)	78	62,4	55	73,3	38	77,6	34	72,3	36	36,0
Ранние токсикозы	47	37,6	29	38,7	22	44,9	24	51,1	34	34
Угроза прерывания беременности	53	42,2	40	53,3	28	57,1	28	59,6	22	22
Гестоз	31	24,8	22	29,3	27	55,1	24	51,1	27	27,0
Экстрагенитальная патология	99	69,2	59	73,7	37	75,5	38	80,9	56	56,0
Мертворождения	-	-	1	1,3					-	-
Ф П Н	51	40,8	36	48,0	30	61,2	26	55,3	24	24,0
Анемия (всего)	100	80,0	66	88,0	49	100,0	41	87,2	32	32,0
Анемия 1 ст	75	60,0	47	62,7	28	57,1	21	44,7	28	28,0
Анемия 2 ст	25	20,0	15	20,0	16	32,7	13	27,7	4	4,0
Анемия 3 ст	-	-	4	5,3	6	12,2	7	14,8	-	-

$P < 0,05$

В общей сложности осложнения беременности наблюдались у пациенток I группы в 78 (62.4%) случаев, II группы – в 55 (73.3%), III группы – в 38 (77.6%), IV группы – в 34 (72.3%), контрольной – в 36 (36.0%). В среднем, осложнения беременности у пациенток с патологией ЩЖ составили 68.7%.

Как видно из таблицы 8, у наблюдаемых беременных женщин угроза прерывания беременности имела место в I группе у 42.4% беременных, во II группе – у 53.3%, в III группе – у 57.1%, в IV группе – у 59.6% ($P > 0.01$).

Ранние токсикозы возникали в I группы у 37.6% женщин, во II группе – у 38.7%, в III группе – у 44.0%, в IV группе – у 52.0%. В среднем, ранний токсикоз возникал у 40.0% беременных с патологией ЩЖ, а максимальный процент данной патологии наблюдался у беременных с тиреотоксикозом (44.0%) и гипотиреозом (52.0%) при 22% пациенток в контрольной группе ($p < 0.01$).

Гестоз развился в I группе у 24.8% беременных, во II группе – у 29.3%, в III группе – у 55.1%, в IV группе – у 51.1%, в контрольной – у 27%. Наибольшее количество гестозов наблюдалось в группах с тиреотоксикозом и гипотиреозом, при контроле – 13.0% ($P > 0.01$).

Наибольший процент тяжелых гестозов наблюдался у беременных с заболеваниями ЩЖ и анемией I-III степени.

Фетоплацентарная недостаточность наблюдалась у пациенток I группы в 51 (40.8%) случаев, II группы – в 36 (48.0%), III группы – в 30 (61.2%), IV группы – в 26 (55.3%), контрольной группы – в 24 (24.0%) ($P < 0.01$).

У беременных с патологией ЩЖ обнаружен большой процент анемии I-III степени тяжести. Согласно общепринятой классификации к I степени тяжести анемии отнесли случаи, когда концентрация гемоглобина в крови была в пределах 110-90 г/л, количество эритроцитов составляло $3.6-3.3 \times 10^{12}$, к анемии II степени тяжести относили беременных с концентрацией гемоглобина 90-70 г/л и количеством эритроцитов $3.3-3.0 \times 10^{12}$, к анемии III степени тяжести относили пациентов с концентрацией гемоглобина ниже 70 г/л.

В I группе нами обнаружена анемия I степени у 75 (60.0%) пациенток, II степени – у 25 (20.0%). У пациенток II группы анемия I степени выявлена у 47 (62.7%) пациенток, анемия II степени – у 15

(20.0%), анемия Ш степени – у 4 (5.3%). У пациенток III группы с тиреотоксикозом анемия I степени обнаружена у 28 (57.1%) пациенток, II степени – у 16 (32.7%), III степени – у 6 (12.2%). А у беременных IУ группы с гипотиреозом анемия I степени выявлена у 21 (44.7%) пациенток, II степени – у 13 (27.7%), III степени – у 7 (14.8%). Тогда как в контрольной группе анемия I степени обнаружена у 28 (28.0%) беременных, II степени – только у 4 (4.0%). В среднем у беременных с патологией ЩЖ анемия обнаружена у довольно большого числа женщин (85.2% пациенток), аналогичные данные приводятся и другими исследователями [33,57,61,62,129,149,154].

Таблица 9

Артериальное давление у обследуемых беременных

Артериальное давление (мм рт ст)	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб I-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
80/60-90/60	5	4,0	5	6,7	-	-	-	-	6	6,0
100/70-120/80	98	78,4	52	69,3	15	30,6	29	61,7	82	82,0
130/90-150/100	20	16,0	9	12,0	6	12,2	6	12,8	10	10
160/120	2	1,8	9	12,0	20	40,8	8	17	2	2
180/120	-	-	-	-	8	16,3	4	8,5	-	-

$P < 0,05$

При исследовании артериального давления у наблюдаемых беременных женщин (таблица 9) показано, что в группе с зобом I-II ст. гипертензия отмечалась у 17.8% беременных, в группе с узловым зобом – у 24%, в группе с тиреотоксикозом у 65,3%, в группе с гипотиреозом у 37,3%, в контрольной – у 12%.

Нами отмечено уменьшение продолжительности гестации у беременных с патологией ЩЖ: в среднем, эта величина составила 37.8 ± 0.02 недели, а в контрольной группе – 39.4 ± 0.3 недели ($P < 0.05$). Наши результаты согласуются с данными других литературных источников [37,62,134].

Исследование содержания тиреоидных гормонов (ТТГ, Т₃ своб, Т₄ своб).

Хорошо известно, что тиреоидные гормоны, принимая активное участие в процессах окислительного фосфорилирования, являются необходимым звеном в системе адаптации. При этом из всех известных гормонов тиреоидные обладают широким спектром действия. Огромное значение приобретают тиреоидные гормоны в период беременности, поскольку они во многом определяют процессы линейного роста и тканевой дифференцировки плода. Несмотря на раннее начало функционирования ЩЖ плода (с 12-14 недель гестации), потребность в тиреоидных гормонах в I триместре беременности достаточно высока, что доказывается наличием соответствующих рецепторов в тканях эмбриона.

Учитывая значительную роль тиреоидных гормонов матери в развитии эмбриона, большой процент увеличения ЩЖ у беременных в условиях даже легкого йоддефицита, а также наблюдаемые при этом гормональные сдвиги в тиреоидном статусе беременных, считается необходимым выявление признаков дисфункции, особенно у пациенток с заболеваниями ЩЖ.

Одной из причин изменения секреции тиреоидных гормонов в результате нарушения центральных регуляторных механизмов является повышение или снижение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).

При анализе содержания ТТГ в группах с зобом I-II степени и узловым зобом (группы I+II)нами установлено (таблица 10), что уровень исследуемого показателя имел значение 1.80 ± 0.19 мМЕ/л и почти не отличался от его значения в контрольной группе (1.57 ± 0.16 пмоль/л), т.е. был в пределах нормальных значений для беременных женщин III триместра беременности (0.5 - 2.5 пмоль/л).

Таблица 10.

Содержание тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного трийодтиронина (Тз), и свободного тиреоидного гормона (Тч) у беременных в обследуемых группах, М ± м.

Группы	ТТГ (мМЕ\л)	Тз (пкмоль\л)	Тч (пкмоль\л)
Зоб I-II ст.	1.80±0.19	6.60±0.71	17.70±1.91*
Узловой зоб	1.80±0.19	6.60±0.71	17.70±1.91*
Тиреотоксикоз (гипертиреоз)	0.38±0.04*	11.5±0.13*	30.30±0.05*
Гипотиреоз	5.80±0.64*	2.45±0.26*	8.40±0.75*
Контрольная	1.57±0.16	7.15±0.68	21.0±0.19

Примечание: * - отличия достоверны относительно данных в контрольной группе при $p < 0.05$.

У беременных женщин в группе с гипертиреозом (группа Ш) содержание тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) составило величину 0.38 ± 0.04 мМЕ\л, что достоверно ниже относительно аналогичного в контрольной группе в 4.1 раза. Это объясняется прямым подавляющим действием тиреоидных гормонов на секрецию ТТГ в гипофизе.

А в группе беременных женщин с гипотиреозом (группа IV) в III триместре содержание ТТГ было 5.80 ± 0.64 мМЕ\л, имело место достоверное увеличение его в 3.7 раза по сравнению с контрольной группой.

Содержание трийодтиронина (Тз) в крови беременных женщин III триместра с заболеванием диффузным зобом I-II ст. и узловым зобом (группа I и 2) почти не отличалось от содержания этого гормона в контрольной группе (7.15 ± 0.68 пкмоль\л) и составляло 6.60 ± 0.71 пкмоль\л, что было в пределах нормы ($5.0-8.5$ пкмоль\л).

У беременных с гипертиреозом (подгруппа Ш) исследуемый показатель достоверно ($p < 0.05$) увеличился в 1.6 раза относительно его содержания в контрольной группе и составил 11.50 ± 0.13 пкмоль\л. А

у беременных женщин с гипотиреозом (группа IУ) содержание Тз составило 2.45 ± 0.26 пмоль/л, т.е. имелось достоверное уменьшение в 2.9 раза относительно его содержания в контрольной группе.

При исследовании содержания свободного тироксина (Тч) в наблюдаемых группах установлено, что при диффузном зобе I-П степени и узловом зобе (группа I+П) этот показатель у беременных женщин в III триместре составил в среднем 17.7 ± 1.91 пкмоль/л, и находился в пределах нормальных значений ($12.0 - 28.0$ пкмоль/л) для женщин с физиологической беременностью; в контрольной группе значение этого показателя составило 21.0 ± 0.19 пкмоль/л.

В группе с тиреотоксикозом (подгруппа Ш) исследуемый показатель имел величину 30.3 ± 0.4 пкмоль/л, т.е. достоверно увеличился в 1.4 раза относительно своего значения в контрольной группе. А в группе с гипотиреозом (группа IУ) содержание тиреоидного гормона (Тч) было 8.40 ± 0.75 пкмоль/л, что достоверно в 2.5 раза меньше по сравнению с его содержанием в контрольной группе.

При анализе данных больной с типичным гипотиреозом, у которой ТТГ составило величину 3 мМЕ/л; Тз - 12.0 пмоль/л и Тч - 40 пкмоль/л, установлено, что у нее наблюдается снижение пролактина до 1660 мМЕ/л (при норме 3300-5500 мМЕ/л). У второй больной с острым гипотиреозом, у которой ТТГ составило 11.0 мМЕ/л, Тз - 0.1 пкмоль/л и Тч - 2.0 пкмоль/л, выявлено повышенное содержание пролактина относительно нормы (до 6105 мМЕ/л). Беременность у данной пациентки закончилась выкидышем. Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления патологии ЩЖ и своевременной коррекции ее функции для благополучного исхода беременности.

Гормональная функция фето-плацентарного комплекса у беременных в обследованных группах.

Известно многостороннее негативное влияние тиреопатий на состояние матери и плода. Функциональное состояние фето-плацентарного комплекса (ФПК) оценивалось с помощью определения в крови у беременных содержания стероидных гормонов: эстриола (Э), эстрадиола (ЭД), прогестерона (ПГ), а также пептидных

гормонов - плацентарного лактогена (ПЛ) и пролактина (ПР).

Проведенные исследования показали, что уровень эстриола (Э) в плазме крови у беременных с заболеванием ЩЖ на протяжении всей беременности был ниже по сравнению с контрольной группой (таблица 11).

Как видно из таблицы, снижение уровня эстриола, отражающего, как известно, функциональное состояние плода, наблюдается у женщин с зобом I-II степени уже на ранних стадиях беременности и становится наиболее выраженным в III триместре. Нами выявлено, что в группе с зобом I-II степени уровень эстриола в I триместре составил 3.24 ± 0.42 нмоль/л, во II триместре – 36.35 ± 1.96 нмоль/л, в III триместре – 80.84 ± 6.89 нмоль/л. Во II группе с узловым зобом уровень исследуемого показателя в I триместре составил 1.52 ± 0.74 нмоль/л, во II триместре – 20.84 ± 1.44 нмоль/л, в III триместре – 66.36 ± 6.44 нмоль/л. В группе с тиреотоксикозом уровень эстриола составил в I триместре 1.32 ± 0.38 нмоль/л, во II триместре – 16.72 ± 2.06 нмоль/л, в III триместре – 58.43 ± 4.86 нмоль/л. В группе с гипотиреозом уровень исследуемого гормона в I триместре составил 2.33 ± 0.54 нмоль/л, во II триместре – 28.59 ± 1.84 нмоль/л, в III триместре – 72.44 ± 6.64 нмоль/л. А в контрольной группе уровень эстриола в I триместре составил 6.00 ± 0.63 нмоль/л, во II триместре – 42.44 ± 2.84 нмоль/л, в III триместре – 106.31 ± 10.04 нмоль/л.

Дефицит эстриола в плазме крови у беременных с патологией ЩЖ может свидетельствовать о хронической внутриутробной гипоксии плода, связанной с длительной фетоплацентарной недостаточностью. Известно, что уменьшение концентрации эстриола на 30-35% от нормы для соответствующего срока свидетельствует о внутриутробной задержке развития плода. В наших исследованиях задержка внутриутробного развития плода встречалась в 57% случаях у пациенток с диффузным зобом I-II степени, в 61% - с узловым зобом, в 78% - с тиреотоксикозом и в 65% - в группе с гипотиреозом, а в контроле этой патологии не отмечалось.

Таблица 11.

**Содержание эстриола у беременных в обследуемых группах.
(нмоль/л), М ± м**

Группы	I триместр	II триместр	III триместр
Зоб I-II ст.	3.24±0.42*	36.35±1.96	80.84±6.89*
Узловой зоб	1.52±0.74*	20.84±1.44*	66.36±6.44*
Тиреотоксикоз	1.32±0.38*	16.72±2.06*	58.43±4.86*
Гипотиреоз	2.33±0.54*	28.59±1.84*	72.44±6.64*
V. Контрольная	6.00±0.63	42.44±2.84	106.31±10.04

Примечание: * - отличия достоверны относительно данных в контрольной группе при $p \leq 0.05$.

Концентрация эстрадиола (ЭД) в плазме крови у пациенток с физиологической беременностью прогрессивно увеличивалась по мере увеличения сроков беременности. Величина этого показателя возросла в сравнении с исходными данными (1.05±0.17 нмоль/л) в 5 раз и продолжала увеличиваться до конца беременности: во II триместре - в 7.3 раза, в III триместре - в 11.5 раз (Табл. 12). Это соответствует закономерному повышению концентрации ЭД с нарастанием гестационного возраста плода и соответствует литературным данным.

Таблица 12.

**Содержание эстрадиола в динамике у беременных
в обследуемых группах. (нмоль/л), М ± м**

Группы	I триместр	II триместр	III триместр
Зоб I-II ст.	12.43±0.84*	44.64±2.44	68.79±6.84
Узловой зоб	18.33±0.97*	62.74±2.63*	88.55±7.02*
Тиреотоксикоз	22.68±0.68*	88.43±2.03*	90.66±7.84*
Гипотиреоз	15.38±0.84*	53.69±3.06*	78.67±8.24
V. Контрольная	5.24±1.48	38.44±4.24	60.33±8.44

Примечание: * - отличия достоверны относительно данных в контрольной группе при $p \leq 0.05$.

У беременных женщин с эутиреоидными тиреопатиями выявлена та же закономерность - уровень ЭД достоверно превышал таковой для небеременных женщин, и величину при физиологической

беременности. В группе с диффузным зобом I-II степени значение исследуемого показателя превышает его показания в контрольной группе в 2.4 раза главным образом в I триместре, во II и III триместрах эти изменения не существенны (превышение в 1.2 и 1.1 раз). В группе с узловым зобом в конце I триместра значение исследуемого показателя уже достоверно выше как в I триместре (в 3.5 раза), так и в более поздние сроки беременности (во II и III триместрах - в 1.6 и 1.6 раз). В группе с гипотиреозом в I триместре содержание ЭД выше в 2.9 раз относительно контроля; во II и III триместрах - в 1.4 и 1.3 раза. Наиболее значимое увеличение уровня ЭД относительно контрольной группы наблюдается у женщин с тиреотоксикозом: в 4.3 раза в I, в 2.3 раза - во II и в 1.5 раза - в III триместрах, что свидетельствует об активации наибольшей гормонопродуцирующей функции ФПК по мере нарастания патологии ЩЖ. Уровень эстрадиола при беременности характеризует функциональное состояние плаценты и надпочечников плода и в меньшей степени - матери.

Результаты исследования показали, что эстрадиолпродуцирующая функция ФПК во всех группах женщин с патологией щитовидной железы различной степени напряжена на протяжении всей беременности. Резкое увеличение эстрадиола как на ранних стадиях так и поздних сроках беременности, является, как известно, неблагоприятным признаком в отношении прогноза ее исхода. Но более всего напряжена активность ФПК, уже со II триместра, у беременных с тиреотоксикозом: в I триместре наблюдается самое большое увеличение исследуемого показателя относительно физиологической беременности в исследуемый период и самое маленькое изменение в динамике, особенно к III триместру, что позволяет прогнозировать риск развития фетоплацентарной недостаточности и угрозу прерывания беременности. Нами установлено, что частота угрозы прерывания беременности в этой группе составила 52.8%, т.е. достоверно больше, чем в контрольной группе (22.0%).

Согласно литературным данным, повышенный уровень эстрадиола в крови беременных с патологией ЩЖ в сравнении с физиологической беременностью является показателем дисфункции фетоплацентарной системы и свидетельствует о повреждении важнейших ферментных систем плода, участвующих в метаболизме эстрогенов.

В таблице 13 представлены данные об уровне прогестерона в исследуемых группах. **Прогестерон** – вне беременности - стероидный

гормон, синтезируется желтым телом и в коре надпочечников. При беременности прогестерон в основном в фетоплацентарном комплексе. Как видно из таблицы, показатели уровня прогестерона в обследуемых группах не отличались от уровней, характерных для этого срока гестации, представленных при физиологической беременности. По-видимому, стабильная и полноценная продукция прогестерона обеспечила прогрессирование беременности.

Таблица 13.

**Содержание прогестерона в динамике в обследованных группах.
(нмоль/л), М ± м**

Группы	I триместр	II триместр	III триместр
Зоб I-II ст.	118.24±20.8	142.31±4.8	306.44±10.8
Узловой зоб	112.86±3.1	138.42±3.2	294.42±8.2
Тиреотоксикоз	114.20±3.4	142.68±4.0	302.64±9.62
Гипотиреоз	104.68±3.0	138.24±3.6	272.64±3.0
V. Контрольная	120.00±3.2	158.44±7.2	336.60±1.4

Примечание: * - отличия недостоверны относительно данных в контрольной группе при $p \geq 0.05$.

В результате наших исследований было выявлено, что в течение всей беременности у женщин с патологией ЩЖ сохраняется низкий уровень плацентарного лактогена (ПЛ)(таблица 14). В группе с эндемическим зобом I-II степени уровень плацентарного лактогена в I триместре составил величину 14.84 ± 3.24 нмоль/л, в III триместре - 208.18 ± 21.42 нмоль/л. В группе с узловым зобом этот показатель в I триместре имел величину 12.64 ± 3.06 нмоль/л, в III триместре - 194.74 ± 18.40 нмоль/л. В группе с тиреотоксикозом содержание плацентарного лактогена в I триместре составило величину 11.86 ± 3.22 нмоль/мл, в III триместре - 177.86 ± 24.63 нмоль/л и в группе с гипотиреозом значение измеряемого параметра было в I триместре 13.62 ± 2.84 нмоль/л и в III триместре - 192.4 ± 18.64 нмоль/л. Итак, содержание плацентарного лактогена в группах с заболеваниями ЩЖ достоверно ниже, чем в контрольной группе, причем, эта тенденция нарастала по мере увеличения сроков беременности: в I триместре его величина составила 15.64 ± 3.84 нмоль/мл, а в III триместре - 224.63 ± 20.8 нмоль/л. Следует отметить, что дефицит плацентарного

лактогена был наиболее выражен во II и III триместрах беременности как при тиреотоксикозе, так и у больных с гипотиреозом.

Таблица 14.

Содержание плацентарного лактогена в обследуемых группах. (нмоль/л), M ± m

Группы	I триместр	II триместр	III триместр
Зоб I-II ст.	14.84±3.24	88.30±7.64	208.18±21.42
Узловой зоб	12.64±3.06	87.54±6.86	194.74±18.40
Тиреотоксикоз	11.86±3.22	84.68±5.28	177.86±24.63
Гипотиреоз	13.26±2.84	86.42±6.04	192.40±18.64
V. Контрольная	15.64±3.84	105.00±8.44	224.63±20.81

Примечание: * - отличия недостоверны относительно данных в контрольной группе при $p \geq 0.05$.

Основная биологическая роль плацентарного лактогена состоит в регуляции углеводного и липидного обменов, синтезе белка в организме плода, что и объясняет нарушение прибавки массы тела у плода беременных с патологией ЩЖ. Плацентарный лактоген ответствен за развитие обменных процессов в организме матери, которые носят адаптационный характер и направлены на рост и развитие плода, поэтому у пациенток с патологией ЩЖ отмечается высокий процент осложнений. Нами установлена прямая корреляционная связь между уровнем плацентарного лактогена у беременных с патологией ЩЖ и массой плода ($r=0.49$).

У 18 беременных с заболеваниями ЩЖ мы исследовали концентрацию в плазме крови пролактина (ПРЛ) в основном в III триместре беременности. Из 18 исследуемых у 5 (27.7%) обнаружена гиперпролактинемия, у 4 (22.2%) - гипопролактинемия, а у остальных содержание пролактина было на уровне нормальных значений для беременных III триместра (в пределах 3300-5500 мМЕ/л). При анализе больных с гиперпролактинемией (в пределах 6105-8400 мМЕ/л) нами установлено, что эти больные в основном имели гестоз, (4), угрозу прерывания беременности (3); кроме того, все они имели тяжелые экстрагенитальные заболевания (анемию, гипертоническую болезнь, преэклампсию, нефропатию III ст., хронический пиелонефрит). Одна из больных, имеющая значение пролактина 6105 мМЕ/л, имела хронический пиелонефрит, острый гипотиреоз на фоне гиперпролактинемии.

мии (ТТГ=110.0 мМЕ/л, Т₃=0.1 пкмоль/л и Т₄=2.0 пкмоль/л), и у нее в результате произошел выкидыш.

При анализе больных (4) с гипопролактинемией у больных наблюдалась анемия II ст (3). У 1 больной, у которой была 1-я беременность, 1-е роды, наблюдалась анемия II степени. У одной больной с уровнем пролактина 1660 мМЕ/л наблюдался типичный гипертиреоз (ТТГ=0.3 мМЕ/л; Т₃=12.0 пкмоль/л и Т₄=40 пкмоль/л. Сниженный уровень ПРЛ в III триместре исследователи связывают с наличием ФПН.

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень пролактина на фоне гиперпродукции эстрадиола отмечался у пациенток с наиболее неблагоприятным прогнозом в отношении зрелости плода, учитывая соматотропный эффект этого гормона. Известно, что синтез пролактина при беременности активизируется, главным образом, в плаценте, и поэтому как увеличение, так и снижение его уровня в крови, в этом случае указывает на изменение функций фетоплацентарного комплекса. Известно, что максимальный синтез ПРЛ происходит в период зрелости плаценты (36-38 нед).

Вероятно, изменения продукции пролактина обусловлены изменением уровня тиреоидных гормонов и связано с функцией фетоплацентарного комплекса.

В своих исследованиях мы отметили, что уровень эстриола, отражающего функциональное состояние фетоплацентарной системы и внутриутробного состояния плода, достоверно ниже на протяжении всей беременности у женщин основной группы по сравнению с контрольной. Между уровнем эстриола и массой плода установлена прямая корреляционная связь ($r=0.49$). Низкий уровень эстриола объясняет задержку внутриутробного развития плода, в связи с недостаточностью функционального состояния фетоплацентарной системы.

Высокий уровень эстрадиола и низкий уровень эстриола свидетельствует об имеющейся дисфункции фетоплацентарного комплекса и о повреждении важнейших систем плода, участвующих в метаболизме эстрогенов.

Полноценная продукция прогестерона обеспечивает прогрессирование беременности при заболеваниях ЩЖ.

Снижение уровня плацентарного лактогена в динамике у беременных имеет диагностическое значение и свидетельствует о функ-

циональной неполноценности плаценты.

Мы установили, что достоверное снижение уровня эстриола и плацентарного лактогена наблюдалось у женщин, страдающих гипогалактией. Таким образом, низкая концентрация эстриола и плацентарного лактогена является прогностическим признаком гипогалактии, так как эти гормоны выполняют главную роль в подготовке молочных желез к лактации.

Исследование гуморального звена иммунитета у беременных женщин с патологией щитовидной железы.

Уровень сывороточных иммуноглобулинов отражает функциональное состояние В-клеточного звена иммунной системы в ответ на стимуляцию организма непатогенными микроорганизмами и другими антигенными раздражителями.

У 32 беременных женщин с заболеваниями ЩЖ было проведено исследование гуморального звена иммунной системы во втором и третьем триместрах беременности. Результаты исследования представлены в таблице 15.

Учитывая широкий диапазон колебаний всех изученных классов иммуноглобулинов как у беременных с физиологическим течением беременности (например, колебания IgA составили от 0.89 до 2.35 г/л), так и у женщин с заболеваниями ЩЖ (колебания IgA от 1.24 до 3.14 г/л), мы провели анализ отклонения средних значений исследуемых показателей в основных группах от таковых в группе контроля.

При анализе содержания иммуноглобулинов в плазме крови нами установлено, что у беременных с диффузным зобом I-II степени и узловым зобом (группы 1+2) среднее содержание IgA во 2-м и 3-м триместрах беременности было в 1.5 раза выше относительно значения этого параметра при физиологической беременности, что отражало наличие острых и хронических воспалительных процессов.

Так, у больной (№102) с диффузным зобом II степени, у которой наблюдалось значение IgA на верхней границе нормы (2.86 г/л), выявлены такие заболевания, как пиелонефрит, гепатит, воспаления внутренних половых органов. Отклонение показателей IgA во II и III триместрах составило соответственно 52.1% и 52.8% от со-

держания этого белка у женщин с физиологической беременностью.

Изменение величины IgM в исследуемые периоды относительно показаний его при нормальной беременности было разнонаправленным: во 2-м триместре его количество было уменьшено на 23.6%, а в 3-м триместре - увеличено на 17.9%. Содержание IgG в плазме крови исследуемых беременных женщин с заболеваниями ЩЖ во 2-м и 3-м триместрах мало отличалось относительно этого показателя при физиологической беременности (на 2% и 7,8% соответственно).

Исследование содержания иммуноглобулинов в плазме крови у беременных пациенток с тиреотоксикозом (группы Ш) в исследуемые триместры показало, что содержание IgA так же, как и в предыдущей подгруппе увеличено относительно величины данного параметра при физиологической беременности, процент отклонения этого показателя был больше, чем у беременных с физиологической беременностью, на 69.7% во 2-м триместре и на 50.5% в 3-м триместре. Это также подтверждается более частым возникновением воспалительных процессов у данного контингента больных.

Таблица 15.

Содержание иммуноглобулинов (Ig, г/л) в плазме крови у беременных с заболеваниями ЩЖ (M±m).

Группы	Ig	Ig	Ig	Ig	Ig	Ig
Диффуз.Зоб I и 2 группа	2.16±	0.94±	11.36±	2.17±	1.45±	10.33±
	0.24	0.89	1.14	0.23	0.15 *	1.21
	52.1%	23.6%	7.8%	52.8%	17.9%	2.0%
Тирео- токсикоз Группа Ш	2.41±	1.10±	10.22±	2.13±	1.69±	10.56±
	0.22	0.12	1.11	0.21	0.17 *	1.12
	69.7%	10.6%	3.0%	50.0%	37.4%	0.2%
Гипоти- реоз. Группа IУ	2.34±	1.14±	11.95±	2.29±	0.99±	10.12±
	0.21	0.99	1.23	0.19	0.11	0.99
	64.8%	7.3%	3.4%	61.3%	19.5%	4.0%
Физиол. течение. беременно- сти	1.42±	1.23	10.54			
	0.96	±0.79	±9.38			

Примечание: * - достоверность показаний исследуемых параметров в III триместре беременности относительно данных во II триместре.

% - процент отклонения средних значений исследуемых показателей основной группы во II-м и III-м триместрах относительно физиологической беременности (норма).

Так, у беременных с тиротоксикозом, у которых содержание IgA в сыворотке крови составило значение, близкое к верхней границы нормы, наблюдались следующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания: воспалительные заболевания матки и придатков, хроническое заболевание почек, острые респираторные заболевания, тонзиллит, хронический бронхит и др. Отклонения в содержании IgM у женщин относительно нормальной беременности в группе с тиреотоксикозом (гр.Ш) уменьшалось на 10.6%, тогда как в 3-м триместре содержание этого белка было увеличено на 37.4%. Изменения в содержании IgG в плазме крови в исследованной группе во 2-м и 3-м триместрах почти не изменяется (0.2-3%) относительно его значения у женщин с нормально протекающей беременностью. Подобные незначительные колебания уровней иммуноглобулинов в динамике беременности отмечены и в крови беременных с заболеваниями ЩЖ в группе I+II.

Изменения содержания IgA в плазме крови в исследуемые периоды у беременных пациенток с гипотиреозом (группа IV) относительно физиологической беременности имеет ту же тенденцию, что и в предыдущих подгруппах. Содержание IgA во 2-м и 3-м триместрах беременности увеличилось соответственно на 64.8% и 61.3% относительно их содержания при нормальной беременности, т.е. в 1.6 раз. Величина IgM во 2-м и 3-м триместрах уменьшилась относительно нормальных значений на 7.3% и 19.5. А содержание IgG в плазме крови исследуемых беременных женщин с гипотиреозом во 2-м и 3-м триместрах, как и в предыдущих группах также мало изменилось (на 13.4% и 4.0% соответственно), что согласуется с данными литературы [Матвеева Н.К., 1980].

Однако у ряда пациенток нами были выявлены существенные изменения иммуноглобулинов классов IgA и IgM. Так, у беременной 29 лет был повышен уровень IgA (3.14 г/л) [№20], больная имела диффузный зоб II степени, у нее наблюдалась анемия. У пациентки с тиреотоксикозом [№95], уровень IgA был высоким и составил 4.5 г/л; больная принимала L-тироксин и имела положительную реакцию АГЧ к IgM; На верхней границе нормы наблюдался IgA (2.9 г/л) у перво-

родящей пациентки 36 лет с тиреотоксикозом [№86], у которой обнаружено сниженное содержание пролактина (1660 мМЕ/л); у нее также была повышена величина IgM (2.06 г/л). На верхней границе нормы IgA (2.86 г/л) наблюдалось у пациентки с гипотиреозом [102], у нее был снижен уровень Тч (9.4 пмоль/л). Отмечено повышение IgA (2.72 г/л) у пациентки и с зобом II степени [№104], у нее же наблюдалось увеличение до границы нормы IgM (2.21 г/л).

Резкое повышение IgM (5.48 г/л) было выявлено у пациентки [№52] с пониженным значением пролактина (1710 мМЕ/л). Повышение IgM (2.94 г/л) наблюдалось также у пациентки с тиреотоксикозом [№105], у которой наблюдалось повышение антител к тиреоглобулину (240 мЕ/л).

Следует отметить, что дефицита иммуноглобулинов мы не выявили ни у одной пациентки.

Таким образом, анализируя состояние гуморального звена иммунитета у больных с заболеваниями ЩЖ, нами не отмечено выраженных изменений в показателях содержания иммуноглобулинов классов G и M. Однако выявлена тенденция к увеличению содержания у них IgA. Выраженные изменения в показателях IgA и IgM у больных с заболеваниями ЩЖ отмечено при осложнении беременности воспалительными (или инфекционными) заболеваниями.

Определение цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Важную роль в развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу отводят **цитокинам**, которые обеспечивают процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммунноэндокринных взаимодействий. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в кровь, не оказывают системных эффектов, т.е. имеет место локальный характер их действия. Определение в крови высоких уровней цитокинов всегда свидетельствует о нарушении принципа локальности функционирования цитокиновой сети, что может наблюдаться при интенсивных, длительно текущих воспалительных, аутоиммунных и др. процессах, сопровождающихся генерализованной активацией клеток иммунной системы (Макаров А.И. и соавт., 1997). Избыточность системы цитокинов проявляется в том, что каждый тип клеток иммунной системы способен продуцировать несколько цитокинов, и каждая разновидность цитокинов может секре-

тироваться различными клетками. Для всех цитокинов характерна полифункциональность, это обеспечивает надежность функционирования цитокинового каскада. В последние годы предпринимаются попытки определения тяжести внутриутробного состояния плода и прогнозирования исхода беременности по результатам исследования противовоспалительных цитокинов [Сидельникова В.М.,2001].

Данные исследований содержания цитокинов в сыворотке крови у беременных с зобом I-II степени и зобом III степени представлены в табл. 16.

Измерения уровня ФНО α и ИЛ-1 β проводились в различные сроки гестации. Определение концентраций цитокинов в сыворотке крови показало зависимость исследуемых показателей от сроков беременности и степени заболевания ЩЖ. У женщин с зобом I-II степени во время I триместра беременности уровни исследуемых показателей близки к значениям исследуемых параметров в контрольной группе. Во втором триместре у женщин исследуемой группы беременности мы не наблюдали изменения количества ИЛ-1 β , а содержание ФНО α увеличилось на 143.9%, т.е почти в 2.5 раза относительно контрольной группы беременных, не имеющих патологических изменений в ЩЖ.

Таблица 16.

Содержание цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы (M+m).

Исследуемые показатели	Исследуемые группы		
	Диффузный зоб I-II ст (n=15)	Тиреотоксикоз (n=15)	Контроль (n=15)
ИЛ-1 β , пкг\мл	15.0 \pm 1.7 (0.0%)	50.0 \pm 5.7 (233.3%)	15.0 \pm 1.5
ФНО α , пкг\мл	50.0 \pm 5.9 (143.9%)	67.5 \pm 10.4 (229.3%)	20.5 \pm 3.5
Исследуемые	Исследуемые группы		
показатели III триместра беременности	Диффузный зоб I-II ст (n=15)	Тиреотоксикоз (n=15)	Контроль (n=15)
ИЛ-1 β , пкг\мл	93.3 \pm 15.1 (261.6%)	145.0 \pm 28.6 (462.0%)	25.8 \pm 3.8
ФНО α , пкг\мл	156.9 \pm 18.3 (444.8%)	170.0 \pm 33.5 (490.3%)	28.8 \pm 4.1

Примечание: % - процент отношения выявленного количества цитокина ФНО- α к количеству цитокина ИЛ- β .

А уже в III триместре у исследуемых беременных появляется резкое увеличение содержания в плазме крови и ИЛ-1 β (в 3.6 раза) и ФНО α (в 5.4 раза) относительно здоровых беременных женщин.

При исследовании уровня ИЛ-1 β и ФНО α у беременных женщин с тиреотоксикозом появляется увеличение исследуемых показателей уже во II триместре беременности. Содержание и ИЛ-1 β , и ФНО α , увеличивается в 3.3 раза по сравнению с женщинами контрольной (здоровой) группы. А в III триместре наблюдается резкое увеличение уровня концентрации цитокинов в сыворотке крови: ИЛ-1 β увеличивается в 5.6 раз, а ФНО α - в 5.9 раз по сравнению с содержанием этих цитокинов у беременных женщин контрольной группы, у которых не наблюдалось изменений в ЦЖ.

Полученные результаты позволили сделать следующее заключение: концентрация цитокинов в сыворотке крови не зависит от сроков беременности у здоровых женщин. А у беременных с заболеваниями ЦЖ она развивается как в зависимости от степени тяжести заболеваний ЦЖ, так и от сроков гестации. Резкое физиологическое увеличение количества как ИЛ-1 β , так и ФНО α . наблюдается у женщин с большей степенью зоба (тиреотоксикоз) и большим сроком беременности.

При индивидуальном анализе женщин с заболеваниями ЦЖ нами отмечено, что особенно наблюдается увеличение содержания ФНО α в плазме крови у беременных с заболеваниями ЦЖ с тяжелыми развившимися осложнениями беременности, в частности, с тяжелым гестозом.

Аналогичные результаты были получены и для ИЛ-1 β : более тяжелому гестозу соответствовали более высокие концентрации исследуемого цитокина, самый высокий уровень наблюдали у женщин с тяжелым гестозом. У исследуемых беременных в ранние сроки беременности (I триместр) и в более поздние сроки у пациенток с легкой формой гестоза, как и в контрольной группе наблюдалась низкая концентрация исследуемых цитокинов.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что определение повышения содержания цитокинов в плазме крови беременных женщин имеет прогностическое значение для выявления осложнений беременности у пациенток с заболева-

ниями ЦЖ.

Как известно, пусковыми механизмами гестоза являются гипоксия, дисфункция эндотелия почечных сосудов и сужение клубочковой фильтрации, вследствие чего развиваются генерализованная дисфункция эндотелия сосудов, нарушения гемостаза, ишемия плаценты. Все выше перечисленные явления сопровождаются повышением уровня цитокинов. Поэтому можно сделать заключение, что увеличение содержания цитокинов не только является показателем тяжести гестоза, но и этиологическими факторами развития данного осложнения.

Определение антифосфолипидных антител (АФА) в сыворотке крови у беременных женщин с заболеванием щитовидной железы.

Антифосфолипидные антитела (АФА) IgM- и IgG-изотипов определяли в сыворотке периферической крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), для проведения которого использовали высокоочищенные препараты фосфолипидов [кардиолипина (КЛ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилхолина (ФХ)]. Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой семейство антител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков.

В последние годы особое внимание уделяется исследованию аутоиммунных реакций к фосфолипидам - универсальным компонентам биологических мембран организма. Одним из основных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (АФС) у беременных является синдром потери плода, связанный с нарушениями в сосудистой системе плаценты. Доказана патогенетическая роль АФА в нарушении имплантации, инвазии трофобласта и полноценного функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса на протяжении всего срока гестации.

В акушерско-гинекологической практике присутствует целый спектр клинических проявлений АФС от самопроизвольных выкидышей на малых сроках беременности до антенатальной гибели плода на фоне тяжелого гестоза. Учитывая увеличение риска перина-

тальных потерь и высокую частоту развития тяжелых осложнений со стороны матери при АФС, чрезвычайно важным представляется изучение особенностей течения беременности у пациенток с наличием антител к фосфолипидам.

В предстоящей главе представлены исследования наличия антифосфолипидных антител в сыворотке крови у 32 беременных женщин с патологией ЦЖ с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Определяли антитела IgM и IgG изотипов к 4 фосфолипидам: кардиолипину (КЛ), фосфатидилсерину (ФС), фосфатидилэтаноламину (ФЭ), фосфатидилхолину (ФХ).

В результате исследования АФА IgM и IgG классов были обнаружены у 20 (62.5%) беременных женщин с патологией ЦЖ. Данные о наличии АФА представлены в табл.17.

При анализе представленной таблицы нами установлено, что у беременных (10) с диффузным зобом I-II степени и узловым зобом (группа I+II) антифосфолипидные антитела IgM класса к кардиолипину обнаружены у 20.0% беременных, а IgG класса - у 10.0% больных; к фосфатидилсерину обнаружены только антитела IgM класса (у 10.0% пациенток). Только этого же класса антитела (IgM) обнаружены также и к фосфатидилэтаноламину (у 20.0% больных). А к фосфатидилсерину обнаружены антитела IgM класса у 30.0% больных и антитела IgG класса - у 10.0%.

Таб.17. Результаты определения антител (IgM, IgG) к фосфолипидам в сыворотке крови у беременных с заболеваниями ЦЖ (n=32) методом иммуноферментного анализа.

Положительные результаты ИФА при определении антител к фосфолипидам

Группы	КЛ		ФС		ФЭ		ФХ	
	Классы антител							
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Гр I+II	2 20.0%	1 10.0%	1 10.0%	0 0	2 20.0%	0 0	3 30.0%	1 10.0%
Гр III	2 14.3%	3 21.4%	1 7.1%	1 7.1%	4 28.6%	1 7.1%	6 42.9%	2 14.3%
Гр IV	2 25.0%	4 50.0%	0 0	1 12.5%	2 25.0%	4 50.0%	4 50.0%	3 37.5%
Итого	6 18.8%	8 25.0%	2 6.2%	2 6.2%	8 25%	5 15.6%	13 40.6%	6 18.8%

Примечание: % - процент отношения количества больных с обнаруженной положительной реакцией антител к фосфолипидам от общего числа исследованных больных в соответствующей группе .

У беременных (14) тиреотоксикозом (группа III) антифосфолипидные антитела IgM класса к кардиолипину обнаружены у 14.3% беременных, а IgG класса - у 21.4% больных; к фосфатидилсерину обнаружены антитела у 7.1% и 7.1% соответственно. Антитела IgM класса к фосфатидилэтаноламину обнаружены у 28.6% больных, а IgG - у 7.1% больных. А к фосфатидилсерину обнаружены антитела IgM класса у 42.9% больных и антитела IgG класса - у 14.3%.

Беременные (8) с гипотиреозом (подгруппа 1У) имели антифосфолипидные антитела IgM класса к кардиолипину обнаружены у 25.0% беременных, а IgG класса - у 50.0% больных. К фосфатидилсерину у исследуемой группы на обнаружено антител IgM, а антитела IgG были обнаружены 12.5% пациенток. Антитела IgM класса к фосфатидилэтаноламину обнаружены у 25.0% больных, а антитела IgG класса - у 30.0% больных. А к фосфатидилсерину обнаружены антитела IgM класса у 50.0% исследованных больных и антитела IgG класса - у 37.5%.

Следует отметить, что у всех 7 (100%) беременных с аутоиммунным тиреоидитом были выявлены АФА обоих исследуемых классов (таб 18) При этом антитела к кардиолипину были выявлены IgM изотипа у 57.1% беременных с аутоиммунным тиреоидитом, у такого же процента больных (57.1%) были выявлены IgG изотипа. Антител к фосфатидилсерину в исследуемой группе не было обнаружено. Антитела IgM класса к фосфатидилэтаноламину обнаружены у 26.6% больных, а антитела IgG класса - у всех (100%) больных с аутоиммунным тиреоидитом. К фосфатидилхолину обнаружены антитела IgM класса у 14.3% исследованных больных и антитела IgG класса - у всех (100%) больных исследуемой группы .

Таблица 18.

Результаты определения антител (IgM, IgG) к фосфолипидам в сыворотке крови у беременных с аутоиммунным тиреоидитом методом иммуноферментного анализа.

Положительные результаты ИФА при определении антител к фосфолипидам							
КЛ		ФЭ		ФХ		Итого	
Классы антител							
IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG		
4	4	6	2	7	1	7	
57.1%	57.1%	85.7%	28.6%	100%	14.3%	100%	

Примечание: % - процент отношения количества больных с обнаруженной положительной реакцией антител к фосфолипидам от общего числа исследованных больных с аутоиммунным тиреоидитом.

Известно, что большую роль играют иммунные нарушения в патогенезе гестоза, которые не только способствуют его развитию, но и обуславливают его тяжесть. Наличие высокого уровня антифосфолипидных антител в сыворотке крови может предрасполагать к развитию тяжелой формы гестоза или задержке внутриутробного развития плода [Городничева Ж.А. и соавт., 1998]. У этих женщин имеет место высокая частота рождения детей с признаками гипотрофии и недоношенности.

Наличие антител к фосфолипидам у беременных может сопровождаться тромбоземболическими осложнениями у матери и новорожденных. Основным патогенетическим механизмом действия АФА является активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и угнетение противосвертывающей и фибринолитической систем крови. По данным литературных источников известно, что высокий уровень АФА уже с I триместра беременности сочетается с выраженной гиперкоагуляцией, не характерной для данного срока гестации, активацией функции тромбоцитов, повышением протромбинового индекса, концентрации фибриногена, которые сохраняются на протяжении всей беременности [Пономарева И.В. и соавт., 1999].

При гестозе может возникать дисфункция эндотелиальных

клеток. Гипоксия, как результат сниженной плацентарной перфузии, является хорошо известным стимулятором синтеза и секреции эндотелия в кровотоке. Повреждения эндотелия могут вызывать также цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ, а также антифосфолипидные антитела. Отмечается, что в условиях хронического патологического процесса, каковым является и гестоз, дисфункция эндотелия может провоцировать развитие порочного круга, включающего вазоспазм, микротромбозы, дезинтеграцию сосудистой системы. Преэклампсия характеризуется повышенным уровнем фибронектина, который постоянно взаимодействует с тромбоцитами, что играет важную роль при активации процесса гемостаза. У пациентов с преэклампсией обнаруживались высокие титры β -тромбоглобулина и фактора 4 тромбоцитов.

Таким образом, при повреждении эндотелия создаются условия для тромбообразования. Массивное повреждение эндотелия наблюдается при тяжелых гестозах (преэклампсия, HELLP-синдром). Такие состояния создают большую площадь для активации системы гемостаза, и возникает одно из главных условий развития ДВС-синдрома - интенсивное и длительное активирование коагуляционного потенциала крови, которое приводит к истощению и срыву противосвертывающих механизмов. Важную роль в патогенезе ДВС-синдрома играют антифосфолипидные антитела, направленные против факторов фибринолиза и антикоагуляционных факторов. Антифосфолипидные антитела связываются с эндотелиальными клетками, увеличивая их прокоагулянтную активность, увеличивая экспрессию тканевого фактора и адгезионных молекул. Некоторые антитела могут напрямую стимулировать тромбоциты, вызывая их агрегацию и дегрануляцию, они также стимулируют продукцию тромбоксана А₂. Антифосфолипидные антитела часто вызывают тромбоцитопению. Такое мультисистемное расстройство коагуляции носит название антифосфолипидный синдром (АФС). Серологическими маркерами этого синдрома являются антифосфолипидные антитела, которые могут быть обнаружены, например в кардиолипидных тестах.

Хотя основные клинические проявления гестоза возникают к середине второго и в третьем триместре беременности, формирование основных звеньев его патогенеза происходит много раньше: неполноценная инвазия трофобласта артерий ведет к нарушению пла-

центарной перфузии; атифосфолипидные антитела и обусловленные нарушения в системе гемостаза способствуют как неполноценной имплантации плодного яйца, так и недостаточной перфузии плаценты.

Эндотелиопатия, свойственная гестозу, развивается в первую очередь, в сосудах наиболее чувствительных к гипоксии во время беременности органов - почках, плаценте.

Патогенез тяжелых форм гестоза до последнего времени не связывали с расстройствами системы гемостаза. В то же время многие авторы высказывали предположение, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови является основной причиной симптомокомплексов, возникающих при тяжелейшем осложнении гестозов - эклампсии. При нефропатии беременных клиническую симптоматику, как известно, обуславливает, в основном гипоксия жизненно важных органов, но и особо отмечают значение образования тромбоцитарно-фибриновых микросвертков в сосудистом ложе капиллярно-трофических структур. Обратимый характер нарушений микроциркуляции существенно зависит от распространенности и дальнейшей эволюции микротромбов. В общем, морфологические изменения почек, печени, легких, мозга, плаценты у женщин, страдающих гестозом и эклампсией, напоминают изменения в органах при кровотечении, септическом шоке и являются морфологическим субстратом синдрома ДВС.

Определение антител к ХГЧ в сыворотке крови у беременных с заболеванием ЦЖ.

Гормон беременности хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в настоящее время рассматривается как основной иммунодепрессант в предотвращении иммуноконфликта и отторжении плода. ХГЧ непосредственно стимулирует ЦЖ беременной женщины.

ХГЧ состоит из двух субъединиц, одна из которых (β -субъединица) определяет специфичность этого гормона; к β -субъединице получены антитела, позволяющие определять уровень ХГЧ в сыворотке крови. Установлено, что при патологии трофобласта, которая чаще всего сопровождается неразвивающейся беременностью или угрозой ее прерывания, отмечается снижение уровня ХГЧ. ХГЧ обладает тиреостимулирующим эффектом, который дости-

гается благодаря молекулярному сходству его β -субъединицы с ТТГ. ХГЧ ответственен за небольшое повышение Тз и Тч. На повышенный уровень ХГЧ иммунная система организма беременных женщин отвечает выработкой аутоантител. Выработка ХГЧ и антител к нему при беременности является целесообразной и направлена на стабилизацию иммунологического равновесия в системе “мать-плацента-плод”. Повышенное содержание гормона возникает вследствие патологической пролиферации клеток трофобласта при пузырном заносе и др. Гормональные исследования могут быть использованы для диагностики состояния плаценты и плода наряду с другими методами. В начале беременности развитие ФПН часто сопровождается недостаточной функцией желтого тела, что в первую очередь характеризуется снижением ХГЧ. Наиболее частым проявлением ФПН является угроза прерывания беременности [Макацария А.Д. и соавт., 2002, 2003].

Исследование антител к ХГЧ (IgM и IgG) во время беременности показало, что их уровень возрастает начиная с 1 триместра у женщин, в анамнезе которых были выкидыши. При настоящей беременности у этих же пациенток произошли выкидыши до 12 недель (у 2-х пациенток), в 23 недели (у 3-х пациенток) и антенатальная гибель плода - в 34 недели (у 2-х пациенток).

При анализе представленной таблицы 19 нами выявлено, что во II триместре у беременных (11) с заболеваниями диффузным зобом I-II степени и узловым зобом (группа I+II) не обнаружено положительной реакции (+) на антитела IgM к ХГЧ. В группе III с тиреотоксикозом (13) положительная реакция (+) исследуемого показателя установлена у 2 (15.4) пациенток, в группе IV с гипотиреозом (8) также у 1 (12.5%) пациентки. Не выявлена также положительная реакция (+) в исследуемый II триместр на антитела IgG к ХГЧ. В группе III с тиреотоксикозом положительная реакция (+) исследуемого показателя выявлена у 2 (15.4%) пациенток, а в группе IV с гипотиреозом (8) - у 1 (12.5%) пациентки.

Таблица 19.

Результаты определения положительной реакции антител к ХГЧ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови у беременных с патологией ЩЖ во II и III триместрах беременности (n=32).

Группы	триместр беременности				III триместр беременности			
	IgM		IgG		IgM		IgG	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Гр. I+II n=11	0	1 9.1%	0	3 27.3%	0	5 45.4%	2 18.2%	3 27.3%
Гр. III n=13	2 15.4%	3 23.1%	2 15.4%	6 46.2%	0	3 23.1%	0	3 23.1%
Гр. IУ n=8	1 12.5%	1 12.5%	0	2 25.0%	1 12.5%	3 37.5%	1 12.5%	2 25.0%
Итого								
32 100%	3 9.4%	5 15.6%	2 6.2%	11 34.4%	1 3.1%	11 24.4%	3 9.4%	8 25.0%

Примечание: % - процент отношения количества больных с наличием (+) или отсутствием (-) антител к ХГЧ относительно числа больных в соответствующей группе.

В III триместре у беременных с заболеваниями диффузным зобом I-II степени и узловым зобом (группа I+II) и с тиреотоксикозом (группа III) так же, как и во II триместре не было обнаружено положительной реакции (+) на антитела IgM к ХГЧ. А у беременных с тиреотоксикозом (группа IУ) положительная реакция (+) исследуемого показателя установлена у 1 (12.5%) пациентки. Положительная реакция (+) в исследуемый III триместр на антитела IgG к ХГЧ у исследуемых беременных в группе I+II была выявлена у 2 (18.2%) пациенток, в группе IУ - у 1 (12.5%). А у пациенток группы III с тиреотоксикозом положительная реакция (+) исследуемого показателя не была выявлена.

Антитела к ХГЧ выявлялись у женщин с аутоиммунным тиреоидитом, наиболее чаще (21,9%)

Известно, что беременные с положительной реакцией (+) на антитела к ХГЧ относятся к группе повышенного риска по развитию плацентарной недостаточности. В наших исследованиях при положительной реакции (+) IgG к ХГЧ в группе 1+П отмечено уменьшение Тч и повышение ПРЛ у одной больной. В группе 1В с тиреотоксикозом при положительной реакции (+) IgG к ХГЧ у одной больной наблюдалась гибель плода, а у другой - тиреодит.

Течение беременности у женщин с высоким уровнем антител к ХГЧ характеризуется высокой частотой угрозы прерывания беременности и развитием плацентарной недостаточности. Эти осложнения сопровождаются развитием хронической формы синдрома ДВС с ранних сроков беременности.

Повышение уровня антител к ХГЧ объясняют срывом компенсаторно-приспособительных реакций материнского организма и фетоплацентарного комплекса в эти сроки. Поэтому беременным с повышенным уровнем антител к ХГЧ необходимо проводить лечебно-профилактические мероприятия для благополучного исхода беременности. Терапия для таких беременных должна носить комплексный характер.

При наличии у беременных ФПН лечение производится с использованием различных препаратов, назначаемых длительными курсами. Общие принципы терапии плацентарной недостаточности следующие [Федорова М.В., Калашникова Е.П., 1986; Стрижаков А.Н. и соавт., 1988]:

I направление - этиологическая и патогенетическая терапия, направленная на улучшение состояния фетоплацентарной системы с индивидуальным учетом причинных факторов и оценки их роли.

II направление - воздействие на периферическую и органную гемодинамику с коррекцией сосудистого тонуса, реологии и гемостаза материнского организма, улучшение маточно-плацентарного кровотока.

С этой же целью используются сосудорасширяющие и спазмолитические средства: средства, влияющие на реокоагуляционные свойства крови, препараты токолитического воздействия, гормональные препараты, биологически активные вещества.

III направление - воздействие на метаболические процессы и газообмен фетоплацентарного комплекса. При этом используют препараты, содержащие экзогенные фосфолипиды, а также растворы глю-

козы и др. Для улучшения дыхательной функции плаценты используют антиоксиданты. Рекомендуют использовать железосо-держащие препараты.

I У направление - фармакотерапия внутриутробного плода. Использование препаратов, обладающих свойствами трансплацентарного перехода и оказывающих преимущественное влияние на гемодинамику плода. Эти подходы стали возможными в связи с разработкой концепции о роли гемодинамики плода в регуляции маточно-плацентарного кровотока.

Помимо медикаментозных способов воздействия на состояние фетоплацентарной системы используют гепарбарическую оксигенацию, УФО аутокрови, иглорефлексотерапию, диатермию околопочечной области и др.

Учитывая роль синдрома ДВС крови в патогенезе плацентарной недостаточности, широкое применение нашли препараты противотромбического действия. Противотромбическую терапию у женщин высокого риска развития плацентарной недостаточности следует начинать при появлении первых признаков гемостазиологических нарушений с середины II триместра беременности.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы во время беременности.

При проведении ультразвукового исследования щитовидной железы оценивались левая и правая доли железы, их размеры, контуры щитовидной железы, структура, экзогенность, размеры перешейка, объем всей щитовидной железы.

Наши исследования показали, что в контрольной группе во 2 триместре беременности показатели объема левой доли составили $6,24 \pm 0,54$ см в кубе, правой доли – $7,84 \pm 1,42$ см в кубе, общий объем составил $13,63 \pm 1,67$ см в кубе. В группе с патологией щитовидной железы эти показатели в два раза выше: $12,86 \pm 0,62$ см в кубе; $13,21 \pm 1,20$ см в кубе; и $26,82 \pm 1,88$ см в кубе. В III триместре беременности показатели объема правой, левой доли и общего объема в контрольной группе уменьшились ($5,24 \pm 0,32$; $6,41 \pm 0,19$; $11,66 \pm 0,32$ см в кубе) по сравнению с показателями в этой группе во 2 триместре. В группе с патологией щитовидной железы, наоборот, мы отметили увеличение показателей по сравнению с показателями

этой группы во 2 триместре. (14,12 \pm 3,21; 17,12 \pm 2,81; 28,24 \pm 5,84 см в кубе). (таблица 20)

Таблица 20.

Средние показатели объема щитовидной железы.

Женщины	II триместр		
	Объем левой доли см в кубе	Объем правой доли см в кубе	Объем железы в см в кубе
Беременные контрольной группы	6,24 \pm 0,54	7,84 \pm 1,42	13,63 \pm 1,24
Беременные женщины с патологией Щ/Ж	12,86 \pm 0,62	13,21 \pm 1,20	26,82 \pm 1,64

Таблица

Женщины	III триместр		
	Объем левой доли см в кубе	Объем правой доли см в кубе	Объем железы в см в кубе
Беременные контрольной группы	5,24 \pm 0,32	6,41 \pm 0,19	11,66 \pm 0,32
Беременные женщины с патологией Щ/Ж	14,12 \pm 3,21	17,12 \pm 2,81	28,24 \pm 5,84

Результаты наших исследований свидетельствуют об увеличении объема при эутиреоидных состояниях на протяжении беременности, что, по – видимому, связано с напряженными процессами адаптации.

Ультразвуковое исследование плаценты.

При ультразвуковой плацентометрии определяли толщину плаценты и степень ее зрелости. Динамика ее роста у женщин с заболеваниями щитовидной железы отличалась от динамики женщин контрольной группы.

Таблица 21.

**Толщина плаценты (в мм, $M \pm m$) по данным
ультразвуковой плацентометрии.**

Женщины	Сроки беременности	
	24-26 недель	38-40 недель
Беременные контрольной группы	27,89 \pm 0,31	34,86 \pm 0,33
Беременные с патологией ЩЖ	26,71 \pm 0,29	35,94 \pm 0,38

В сроке беременности 24-26 недель показатели толщины плаценты женщин с патологией щитовидной железы меньше, чем показатели в контрольной группе, а в сроке беременности 38-40 недель - выше, чем у женщин контрольной группы.

Допплерометрические исследования обследованных женщин.

Особое значение доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях в III триместре приобретает при заболеваниях ЩЖ у женщин, беременность которых осложнилась гестозом и гипертензией [22,23,61].

Отмечена прямая пропорциональная зависимость между степенью гестоза и частотой тяжести нарушения кровотока в маточных артериях. По данным М.Р.Медведева (1995), при одновременном вовлечении в патологический процесс двух маточных артерий задержка внутриутробного развития плода диагностируется в 100% случаях, а новорожденным требуется более интенсивное наблюдение и лечение [147].

Нами проведена диагностика нарушений гемодинамики матери и исследовано состояние кровообращения "мать-плацента-плод" при патологии ЩЖ у 60 беременных женщин с зобом I-II степени, у 35 беременных с узловым зобом, у 15 - с тиреотоксикозом и у 15 - с гипотиреозом.

Функциональное состояние мать-плацента-плод изучали с помощью доплерометрических исследований кровотока в артерии пуповины, маточной артерии и средней мозговой артерии плода.

В результате исследования (таблица 22) отмечено, что у беременных с патологией ЩЖ более, чем у 56% женщин, наблюдались нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод.

Таблица 22.

**Частота изменений кровотока у беременных
в системе мать-плацента-плод при патологии
щитовидной железы .**

	I (n=60)		II (n=30)		III (n=15)		IV (n=15)		V (n=15)	
	Зоб I-II ст.		Узлов. зоб		Тиреотокси коз		Гипотиреоз		Контрольн ая	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Всего из них:	18	30.0	13	37.1	8	53.3 ±13.3	10	66.7 ±12.6		
1. В артерии пуповины	6	10.0 ±4.9	4	13.4 ±6.3	2	13.3 ±9.1	4	26.7 ±11.8		
2. Ср. мозговой артерии плода	4	6.6 ±3.2	3	10.0 ±5.6	2	13.3 ±9.1	2	13.3 ±9.1		
3. В маточной артерии	8	13.4	6	20.0 ±7.4	4	26.6 ±11.8	4	26.7 ±11.8		
4. Отсутствие диастолического кровотока в артерии пуповины	-	-	-	-	1	6.0	1	6.0		

$P < 0,05$

Нарушения кровотока в группах I и II представлены с патологическими значениями в артерии пуповины у 53.0% женщин, в средней мозговой артерии плода - у 56.0%, в маточной артерии - у 62.0% беременных, в III-IV группах отмечены более выраженные изменения - отсутствие диастолического компонента кровотока, что, как известно, характеризует как критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики (табл. 22) .

У женщин с нарушением функции ЩЖ частота рождения детей с признаками хронической гипоксии составляла от 56 до 82%, и у таких женщин параметры кровотока в сосудах пуповины имели патоло-

гическое значение.

Изменения показателей кровотока в сосудах пуповины выявлены у 64.0% беременных I и II группы, в III группе с тиреотоксикозом - у 68.0% и в IV группе с гипотиреозом - у 76.0%.

Изменения показателей кровотока в артерии пуповины является следствием нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Увеличение индексов сосудистого сопротивления в артерии пуповины и снижение удельного кровотока в пупочной артерии не превышало 20-25% от нормальных величин, что подтверждается литературными источниками [126].

При исследовании доплерометрических показателей кровотока в системе мать-плацента-плод (таблица 22) установлено следующее. В маточной артерии показатель СДО в группе с гиперфункцией ЩЖ имел среднее значение 2.26, в группе с пониженной функцией ЩЖ - 2.36, в контрольной - 1.58. Показатель ИР в маточной артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ в среднем составил 0.64, в группе с гипотиреозом - 0.71, в контрольной - 0.31. Средний показатель ПИ в маточной артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 0.78, в группе с гипертиреозом - 0.98, в контрольной группе - 0.58. Таким образом, средние показатели СДО, ИР, ПИ для маточной артерии в группах с патологией железы были намного выше, чем в контрольной.

Средний показатель ИР средней мозговой артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 0.62, с гипотиреозом - 0.56, в контрольной группе - 0.69. Средний показатель ПИ средней мозговой артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 2.21, в группе с гипотиреозом - 1.31, в контрольной группе - 1.38. Средний показатель СДО мозговой артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 3.78, в группе с гипотиреозом - 3.68, в контрольной группе - 4.10. Показатели СДО, ИР, ПИ средней мозговой артерии в группах с патологией ЩЖ оказались ниже, чем в контрольной.

Средний показатель СДО в пуповинной артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 2.52, в группе с гипотиреозом - 2.68, в контрольной группе - 2.05. Средний показатель ПИ в пуповинной артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 1.01, в группе с гипотиреозом - 1.04, в контрольной группе - 0.68. Средний показатель ИР в пуповинной артерии в группе с гиперфункцией ЩЖ составил 0.69, с гипотиреозом - 0.82, в контрольной группе - 0.46. Показатели

СДО, ПИ, ИР в группах с патологией ЦЖ оказались выше, чем в контрольной.

Результаты комплексных доплерометрических исследований кровотока матери и плода показали, что при патологии ЦЖ происходит достоверное повышение доплерометрических показателей периферических сосудов в маточных артериях и артерии пуповины беременных по сравнению с женщинами контрольной группы. Это говорит о высокой резистентности маточных артерий, обусловленной нарушением или отсутствием трофобласта и является ведущим морфологическим субстратом, нарушающим маточно-плацентарное кровообращение. Это повышает периферическое сосудистое сопротивление плодовой части плаценты.

Допплерометрические исследования дают возможность адекватно оценить центральную материнскую и плодово-плацентарную гемодинамику, что позволяет своевременно выявить нарушения кровообращения и провести комплексную терапию.

Как показали проведенные исследования параметры кровотока в сосудах пуповины имели патологическое значение у большинства беременных как при гипертензии (стабильной и хронической), так и при осложнении беременности гестозом.

Изменения показателей мозгового кровотока плода являются следствием декомпенсации плодово-плацентарного кровообращения и сопровождаются рождением детей с признаками внутриутробной задержки развития плода II-III степени.

Глава V

Перинатальные исходы у обследованных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Исходы беременности и родов отражают уровень перинатальной помощи, оказываемой беременным. В то же время на перинатальные исходы оказывают влияние состояние уровня здоровья матери и тяжесть присоединившихся осложнений беременности.

Таблица 23.

Исходы настоящих беременностей у обследованных женщин

Исходы беременности	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Своевременные роды	105	84,0	57	76,0	33	67,3	30	63,8	92	92,0
Преждевременные роды	9	7,2	8	10,7	6	12,2	6	12,7	4	4,0
Запоздалые роды	6	4,8	3	4	2	4,1	2	4,2	1	1,0
Выкидыши	5	4,0	7	9,3	8	16,3	9	19,1,0	3	3,0

Наименьший процент своевременных родов наблюдался в группе с гипотиреозом - в 63,8% случаев. В группе с тиреотоксикозом он составил -67,3%, в группе с узловым зобом -66,7%, с диф.зобом 1-2 степени - 76,8% против контрольной -92%.

Наибольший процент выкидышей отмечен в группах с гипотиреозом (19,1,3%) и тиреотоксикозом (16,3%). В группе с узловым зобом процент выкидышей -9,3%, в группе с диффузным зобом 1-2 степени - 4% против контрольной -3%.

Количество запоздалых родов в исследуемых группах превышало этот показатель в контрольной группе : в I группе в 4,8 раз, во второй в 5,4 раза, в третьей в 4,1 раза и в четвертой в 4,3 раза.

Наибольший процент преждевременных родов наблюдался в группе с гипотиреозом (14.8%) и тиреотоксикозом (12.2%), а в группах с зобом I и II степени (7.2%) и узловым зобом (10.7%) и контрольной (4.0%) этот показатель был меньше ($P < 0.01$).

Таблица 24.

Осложнения родов у обследованных женщин.

Осложнения родов	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Осложнения родов(всего)	60	48,8	38	50,7	26	53,1	26	55,3	42	42,0,0
Преждевременное излитие околоплодных вод	24	19,2	24	32,0	14	28,5	15	31,9	20	20,00
Слабость родовой деятельности	21	16,8	15	20,0	12	24,5	19	40,4	14	14,0,5
Кесарево сечение	7	5,6	14	18,7	10	20,4	8	17,0	4	4,0
Послеродовые кровотечения	5	4,0	5	6,7	6	12,2	6	12,8	2	2,0
Нагноение послеоперационных ран	5	7,0	1	1,3	2	4,1	-	-	-	
Вакуум-экстракция	-	-	1	1,3	-	-	-	-	-	
Маловодие	4	3,2	8	4,0	2	4,1	2	4,2	1	1,0
Многоводие	7	5,6	5	6,7	2	4,1	6	12,8	2	2,0

Одно из часто встречающихся осложнения родов – это преждевременное излитие околоплодных вод. В I группе это осложнение наблюдалось у 24 (19.2%) пациенток, во II группе – у 24 (32.0%), в III группе – у 14 (28.5%), в IV группе – у 15 (31.9%), в контрольной группе – у 20 (20%) пациенток. Это отмечается также и другими ав-

торами [38,41].

Слабость родовой деятельности чаще отмечали в группах с тиреотоксикозом (24.5%) и гипотиреозом (40.4%), чем в группе с зобом I и II степени (16.8%), узловым зобом (20.0%) и контрольной группе (14.0%) ($P < 0.01$) [26,35,42].

Во всех случаях, где наблюдали слабость родовой деятельности, проводили стимуляцию путем введения протагландинов и окситоцина.

Операция кесарева сечения проводилась по акушерским и сочетанным показаниям (преждевременная отслойка плаценты, слабость родových сил, несостоятельный рубец на матке, миопия высокой степени). Кесарево сечение проведено у 7 (5.6%) пациенток I группы, у 14 (18.7%) пациенток II группы, у 10 (20.4%) пациенток III группы, у 8 (17.0%) пациенток IУ группы и у 4 (4.0%) пациенток контрольной группы.

Послеродовые кровотечения наблюдались у больных I группы в 5 (4.0%) случаев, II группы – у 5 (6.7%), III группы – у 6 (12.2%), IУ группы – у 6 (12.8%) и в контрольной группе у 2 (2.0%) ($P < 0.05$).

Осложнения родов в среднем у женщин с патологией ЩЖ встречались в 50.4% случаев, при этом всего в I группе они наблюдались у 60 (48.8%) пациенток, во II группе – у 38 (50.7%), в III группе – у 26 (53.1%), в IУ группе – у 26 (55,3%) и в контрольной группе – у 42 (42.0%). Осложнения родов у беременных с патологией ЩЖ были практически у половины исследованных и составили в среднем 50.4%. На высокую частоту осложненных родов указывают и другие авторы [89,90,91,92,113,114].

Роды длились в группах 1-3 в среднем 8.48 ± 0.34 часа, в группе с гипотиреозом – 10.4 ± 0.2 часа, а в контрольной группе – 9.62 ± 0.4 часа ($p > 0.05$).

В группе обследованных женщин с патологией ЩЖ одним из основных осложнений беременности является задержка внутриутробного развития плода, а осложнений в родах – несвоевременное излитие околоплодных вод.

Нами проведено ручное отделение плаценты в среднем в 8,9% случаев, в контроле - в 2,3%. Послеродовой период осложнился у родильниц гипотоническим кровотечением в 8,9% случаев. Только в 2-х случаях комплекс консервативных мероприятий, направленных на остановку кровотечения, не дал результатов, и у этих пациенток

пришлось произвести надвлагалищную ампутацию матки.

У 3 женщин беременность закончилась антенатальной гибелью плода в сроки 26, 27, 32 недель. Причиной смерти плода послужило гипоксическое поражение ЦНС и гипотрофия плода из-за фетоплацентарной недостаточности.

Полученные нами данные о течении беременности и родов у беременных с патологией ЩЖ позволяет отнести этих пациенток к группе «высокого риска».

Анализ перинатальных исходов у женщин с патологией щитовидной железы показывает неблагоприятное воздействие ante- и интранатальных факторов на состояние плода и исход для новорожденного.

Оценка новорожденных (таблица 25) по шкале Ангар (в баллах) показала, что с оценкой в 9 баллов родилось в I группе 29.2% детей, во II группе – 23,4% детей, в III группе – 12.1% детей, в IV группе – 15,7% детей, в контрольной группе – 76.0% детей. С оценкой в 7-8 баллов было новорожденных в I группе 61.7%, во II группе – 65.1%, в III группе – 56.1%, в IV группе – 54.1%, в контрольной – 19.0%. С оценкой 5-6 баллов родилось детей в I группе 8,3%, во II группе – 10.1%, в III группе – 26,8%, в IV группе – 27.0%, в контрольной – у 2.0% новорожденных.

Таблица 25.

Оценка новорожденных по шкале Ангар в баллах

группы	9 баллов		7-8 баллов		5-6 баллов		3-4 баллов	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Зоб 1-2 ст	35	29,2	74	61,7	10	8,3	1	0,8
Узловой зоб	16	23,4	44	65,1	7	10,1	1	1,4
Тиреотоксикоз	5	12,2	23	56,1	11	26,8	2	4,9
Гипотиреоз	6	15,7	20	54,1	10	27,0	2	5,3
Контрольн	76	76,0	19	19,0	2	2,0	-	-

$P < 0,05$

В среднем с оценкой 5-6 баллов родилось новорожденных от рожениц с патологией ЦЖ в 44,1% случаев. А с оценкой 3-4 балла новорожденные распределились следующим образом: в I группе они составили 0,8%, во II группе – 1,4%, в III группе – 4,9%, в IV группе – 5,3%, в контрольной таких новорожденных не было. Все данные достоверны ($P < 0.05$).

При исследовании частоты осложнений у новорожденных в обследуемых группах (таблица 26) нами установлены следующие закономерности. С синдромом дезадаптации родилось новорожденных в I группе – 22,4% человек, во II группе – 35,4%, в III группе – 46,9%, в IV группе – 46,8%, в контрольной – 12,3%.

Таблица 26.

Частота осложнений у новорожденных в обследуемых группах

Осложнения	I(n-125)		II(n-75)		III(n-49)		IV(n-47)		V(n-100)	
	Зоб 1-2 ст		Узлов.зоб		Тиреотоксик.		Гипотиреоз		Контроль	
	Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Синдром дезадап.	26	22,4	17	35,4	23	46,9	22	46,8	12	12,3
Незрелост.	20	17,2	16	33,3	21	42,9	19	40,4	2	2,1
Респиратор. дистресс	13	11,2	10	20,8	21	42,9	16	34,0	4	4,2
Гипотрофия плода	35	30,2	27	56,3	25	51,0	25	53,2	16	16,7
Гипотрофия плода 1ст	23	19,8	16	33,3	13	26,5	12	25,5	3	3,1
Гипотрофия плода 2 ст	9	7,8	7	14,6	8	16,3	6	12,8	-	-
Гипотрофия плода 3 ст	3	2,6	4	8,3	5	10,2	6	12,8	-	-
Внутриутроб гипоксия плода	31	26,7	16	33,3	25	51,0	22	46,8	11	11,5
Токсическ. эритемия	7	6,0	5	10,4	3	6,1	3	6,4	-	-

Отечный синдром	22	19,0	11	22,9	15	30,6	16	34,0	14	14,6
Убыль массы тела	13	11,2	10	20,8	15	30,6	16	34,0	8	8,3
Асфиксия	21	18,1	10	20,8	13	26,5	12	25,5	9	9,4
Перезрелость	4	3,4	2	4,2	3	6,1	3	6,4	5	5,2
Поражения ЦНС	12	10,3	19	39,6	21	42,9	19	40,4	6	6,3
Травматич. поражения	4	3,4	3	6,3	3	6,1	3	6,7	1	1,0
Другие	7	6,0	3	6,3	3	6,1	4	8,4	3	3,5

Респираторный дистресс - синдром наблюдался в I группе – у 11.2% детей, во II группе – у 20,8%, в III группе – у 42.9%, в IV группе – у 34.0%, в контрольной – у 4.2%.

Для диагностики внутриутробной ЗРП плода и ее степени пользовались определением массо-ростового коэффициента гипотрофии плода. У новорожденных в I группе частота его составила 30.2%, во II группе – 56.3%, в III группе – 51.0%, в IV группе – 53.2%, в контрольной – 16.7%.

Гипотрофия I степени наблюдалась у новорожденных в I группе в 19.8% случаев, во II группе – в 33.3%, в III группе – в 26.5%, в IV группе – в 25.5%, в контрольной – в 3.0% случаев ($p < 0.05$). Гипотрофия плода II степени наблюдалась в I группе у 7.8% детей, во II группе – у 14.6%, в III группе – у 16.3%, в IV группе – у 12.8%, в контрольной – не было этой патологии. Гипотрофия плода III степени наблюдалась в I группе в 2.6% случаев, во II группе – в 8.3% случаев, в III группе – в 10.2%, в IV группе – в 12.8%, в контрольной – не было.

Наибольший процент внутриутробной гипоксии плода составлял в группе с тиреотоксикозом 51.6% случаев, в группе с диффузным зобом I-II степени – 26.6%, в группе с узловым зобом – 33.3%, с гипотиреозом – в 46.8%, в контрольной – 11.5%.

Отечный синдром наблюдался у новорожденных в I группе 19%, во второй – 22,9% в третьей – 30,6%, в IV группе – в 34,0%, в контрольной – в 14,5%.

У новорожденных отмечена патологическая убыль массы тела в

I груп-пе у 12.0% детей, во II группе - у 20.6%, в III группе -- у 30.6%, в IV группе -- у 34.%, в контрольной -- в 8.5%.

Потеря массы тела была максимальная на 2-5 сутки. За 7 дней масса тела восстанавливалась в группе с гипотиреозом всего у 34.6% новорожденных, а в I, II, III группах масса тела восстановилась в среднем у 62.8% новорожденных, в контрольной -- у 78%.

Асфиксию отметили в I группе -- у 18.1% детей, во II группе -- у 20.6%, во III группе -- у 26.5%, в IV группе -- у 25.5%, в контрольной - у 9.0%

Поражение центральной нервной системы у новорожденных возникло в I группе -- у 10.3%, во II группе -- у 39.6%, в III группе -- у 42,9%, в IV группе -- у 40,4%, в контрольной -- у 6.3%.

Травматические поражения наблюдались в I группе у 3.4% детей, во II группе -- у 6.0%, в III группе -- у 6,1%, в IV группе -- у 6.4%, в контрольной -- у 1.0%.

Таким образом, в группах с патологией ЩЖ число новорожденных, имеющих ту или иную степень задержки внутриутробного развития, осложнения неонатального периода, а также число недоношенных детей значительно выше, чем в контрольной.

Глава VI.

Профилактика и лечение беременных и родильниц с патологией щитовидной железы

Нормальное течение беременности и само ее наступление в значительной степени определяются состоянием тиреоидной функции. Гормоны ЩЖ способствуют имплантации плодного яйца и его дальнейшему развитию. Они стимулируют функцию желтого тела, что важно для сохранения беременности в ее ранней стадии.

Установлено, что при заболеваниях, сопровождающихся клинически выраженными нарушениями тиреоидной функции, часто имеются осложнения беременности и родов, увеличивается риск перинатальной патологии, нередко наблюдается прерывание беременности, мертворождения, рождение детей с нарушениями психомоторного развития.

Количество потребляемого йода играет важную роль во время беременности, так как обеспечение плода этим микроэлементом происходит исключительно за счет материнского организма. На фоне беременности существуют дополнительные потери йода за счет усиления его почечного клиренса; во 2-й половине беременности часть материнского запаса йода затрачивается на фетоплацентарный комплекс для обеспечения продукции тиреоидных гормонов плода. Гормональные потребности возрастают, тогда как содержание йода в ЩЖ матери уменьшается.

Нормализация эндокринного статуса матери обеспечивает функциональную активность ЩЖ. Эффективность медикаментозного лечения во многом зависит от продолжительности заболевания, поэтому лечение выявленной патологии следует начинать как можно раньше.

Особое внимание уделялось правильному и сбалансированному питанию беременных женщин и кормящих матерей. Важное значение имеет удовлетворение потребности в белкововитаминном и минеральном компонентах рациона.

Лечение должно отвечать следующим требованиям: обеспечение адекватной гормональной терапии в процессе гестации при заболеваниях ЩЖ; максимальная безопасность для плода и новорожденного.

Комплексное лечение беременных проводилось по двум направ-

лениям :

1.Профилактика и лечение последствий йододефицита.

2.Профилактика и лечение акушерской и перинатальной патологии.

Для профилактики и лечения акушерской и перинатальной патологии использовались дифференцированные лечебно - профилактические программы для беременных с различной степенью риска той или иной акушерской и перинатальной патологии.

В группах минимального риска по возникновению акушерской и перинатальной патологии комплексная терапия ограничивалась проведением на протяжении всей беременности :

1.Йодной профилактики.

2.Ведением беременности по общепринятому стандарту.

В группах повышенного риска (среднего и максимального) по развитию акушерской и перинатальной патологии комплексная терапия включала:

1. Непрерывное, на протяжении всего гестационного периода, лечение комбинацией тиреоидных гормонов с йодосодержащими препаратами.Необходимость включения в комплексную терапию тиреоидных гормонов обусловлена значительным увеличением степени риска акушерской и перинатальной патологии в анамнезе зоба и гипотиреоза.

2.Проведение в критические сроки беременности (8-12 ; 16-20; 26-28; 32-34 недели) профилактических мероприятий, направленных на предупреждение ожидаемого акушерского и перинатального осложнения согласно общепринятому стандарту при данном осложнении.

Женщинам с повышенной степенью риска развития акушерской и перинатальной патологии рекомендовалась плановая дородовая госпитализация

В наших исследованиях лечение начинали сразу после установления диагноза патологии ЩЖ и выявления ее функционального состояния.С этой целью исследовали содержание T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке.. При выявлении сопутствующего нарушения состояния ФПС назначали: препараты, улучшающие состояние крови; средства, нормализующие газообмен, трофическую, транспортную функции плаценты; препараты, нормализующие процессы биоэнергетики на клеточном уровне; препараты, вызывающие расширение сосудов ма-

точно—плацентарно-плодового комплекса со снижением тонуса и резистентности сосудов; средства, вызывающие релаксацию мускул и влияющих на МПК. Кроме того, с целью профилактики осложнений и лечения нарушений функции ЩЖ во время беременности назначали препарат «Матерна». Это витаминно-минеральный комплексный препарат, сбалансированный по 12-ти витаминам и 9 макро- и микроэлементам в дозах, адекватных потребностям организма во время беременности. «Матерна» содержит 150 мкг йода в такой форме, что при его применении полностью компенсируется дефицит йода в организме.

Кроме того, в процессе гестации для исключения йододефицитных состояний применяли йодид калия в дозе 200 мкг/сут., который также устранял дефицит йода в организме.

Однако социальный уровень обследованных женщин в большинстве случаев во всех группах был низким, и назначать препарат «Матерна» всем пациенткам не могли. По этой причине больных разделили на 2 группы. Одна группа принимала в комплексном лечении препарат «Матерна», а второй группе назначали йодид калия.

В комплексном лечении беременным назначали левотироксин с целью подавления ТТГ в крови. При таком лечении у больных уменьшался тиреоидный объем.

Трийодтиронин применяли в критических ситуациях, так как он обладает большей биологической активностью, чем тироксин, и его действия проявляются через 4-8 часов. Но применять его ежедневно нерационально, так как появляется опасность отрицательного кардиотропного влияния.

В нашем случае комбинация йода с тироксином позволила добиться полного восстановления нормальной тиреоидной функции у беременных (назначали йод не более 200-250 мг/сут. - эта доза является безопасной).

Беременные, которые поступали с установленным диагнозом, принимали тиреоидные препараты до беременности. После проведения гормональных исследований при необходимости дозу тиреоидных гормонов увеличивали.

Уровень ТТГ с помощью препаратов поддерживали в норме, а уровень Т₄ свободного - на верхней границе нормы.

Если уровень ТТГ снижался ниже нормальных значений (4-10 мЕд/л), то дозу препарата уменьшали.

При тиреотоксикозе применяли мерказодил (в дозе 10-20 мг/сут.), либо пропилтиоурацил (100 мкг/сут.). Улучшение наступало на фоне лечения на 6-7 сутки, а эутиреоидное состояние – через 5-7 недель от начала терапии. Если уменьшался уровень ТТГ, то дозу препарата уменьшали.

В группе беременных с патологией ЩЖ, которым назначали препарат «Матерна» с левотироксином, эффективность лечения нарушения функции ЩЖ была выше, чем в группе, где назначался йодид калия с левотироксином.

Беременные с **анемией** получали препараты железа.

Во время вскармливания грудью назначались минимально возможные дозы тиреоидных препаратов, чтобы они не оказали влияние на функцию ЩЖ ребенка.

В группе с гипотиреозом наблюдалось 16 беременных с аутоиммунным тиреоидитом (диагноз установлен до беременности в течение 2-5 лет).

До беременности женщины получали лечение L-тироксином, но не регулярно. Колебания ТТГ было от 0.2 до 1.2 мЕ/л, Т₃ составило величину от 1.2 до 9.6 нмоль/л; Т₄ составило величину от 6.8 до 9.0 нмоль/л.

Нами было установлено, что пренатальный биоконкомплекс «Матерна» способствует коррективке патологии у беременных и позволяет рекомендовать им данный препарат для использования в комплексном лечении и профилактике осложнений беременности.

Мы провели сравнительный анализ у беременных, принимавших тиреоидные препараты, и другой группы беременных, принимавших комплексное лечение плюс комплекс «Матерна».

Как видно из представленных таблиц в динамике лечения происходила достоверная нормализация функции ЩЖ.

В результате выявлено, что в группах женщин, принимавших биоконкомплекс «Матерна», реже отмечали травмы мягких родовых путей (в 2 раза), у них была ниже частота оперативных вмешательств (в 1.5 раза), меньше процент в этой группе гипогалактии (в 2.5 раза) по сравнению с группами, не принимавшими биоконкомплекс «Матерна».

При анализе показателей уровней тиреоидных гормонов под воздействием комплексного лечения нами было отмечено существенное их отличие от таковых в группе беременных, не получавших терапию (табл.27-28-29).

Таблица 27.

Показатели уровня гормонов в обследуемых группах после проведенного лечения у беременных с заболеваниями щитовидной железы. (зоб 1-2 степени, узловой зоб).

	I.Зоб I-II ст		II.Узл.зоб		III.Контроль-ная группа
	Обычн	Компл.	Обычн.	Компл.	
ТТГ	2,37 \pm 0,03	2,58 \pm 0,02	2,21 \pm 0,02	2,48 \pm 0,02	2,65 \pm 0,03
Т ₃ общий	2,89 \pm 0,01	2,28 \pm 0,01	3,19 \pm 0,09	2,56 \pm 0,03	2,48 \pm 0,24
Т ₄ общий	156,54 \pm 2,60	126,24 \pm 1,31	185,43 \pm 1,21	136,26 \pm 1,14	128,12 \pm 4,62
Т ₄ свободный	12,06 \pm 0,3	10,64 \pm 0,1	13,82 \pm 0,2	11,52 \pm 0,2	9,68 \pm 0,2

Таблица 28.

Показатели уровня гормонов в обследуемых группах после проведенного лечения у беременных с заболеваниями щитовидной железы. (тиреотоксикоз , гипотиреоз).

	Тиреотоксикоз		Гипотиреоз		III.Контроль-ная группа
	Обычн	Компл.	Обычн.	Компл.	
ТТГ	1,83 \pm 0,03	2,24 \pm 0,02	7,91 \pm 0,02	4,21 \pm 0,02	2,65 \pm 0,03
Т ₃ общий	3,08 \pm 0,06	2,44 \pm 0,03	2,09 \pm 0,03	2,38 \pm 0,02	2,48 \pm 0,24
Т ₄ общий	274,71 \pm 3,45	162,69 \pm 2,16	106,48 \pm 2,76	122,41 \pm 1,69	128,12 \pm 4,62
Т ₄ свободный	14,32 \pm 0,2	12,96 \pm 0,2	8,04 \pm 0,2	9,06 \pm 0,2	9,68 \pm 0,2

Таблица 29.

**Показатели уровня тиреоидных гормонов
(Тз, Тч, тирофи-зарного гормона – ТТГ) в группе
с аутоиммунным тиреоидитом, М ± м.**

Гормоны	I триместр беременности	III триместр компл. лечен.	III триместр компл. лечен. + «Матерна»
ТТГ	0,71 ± 0,02	0,84 ± 0,02	0,69 ± 0,02
Тз обш.	5,38 ± 0,02	3,64 ± 0,04	3,04 ± 0,06
Тч свободн.	37,76 ± 2,13	16,2 ± 1,04	14,62 ± 1,2

При анализе полученных уровней стероидных гормонов под воздействием комплексного лечения нами было отмечено существенное их отличие от таковых в группе беременных, не получавших терапию.

Таблица 30.

**Показатели уровня эстриола под воздействием лечения
у беременных с патологией щитовидной железы.(нмоль/л)**

Группа беремен- ных	I триместр беременности		II триместр беременности		III триместр беременности	
	Обычн	Компл.	Обычн.	Компл.	Обычн	Компл.
Тиреотоксикоз	1,32± 0,38	3.02± 0,20	16,72± 2,06	34,68 +3,41	58,43± 4,86	76,42 +4,21
Гипотиреоз	2,33± 0,54	4,42± 0,40	28,59± 1,84	42,69 +2,4	72,44± 6,64	86,46 +6,21

Так, увеличилось в 2 и более раз содержание в плазме крови эстриола, который отражает функциональное состояние фетоплацентарной системы и внутриутробного плода: в группе с тиреотоксикозом в I триместре этот показатель при обычном лечении составил 1.32 ± 0.38 нмоль/л, после комплексного лечения он имел значение 3.02 ± 0.20 нмоль/л, во II триместре при обычном лечении его значение было 16.72 ± 2.06 нмоль/л, после комплексного лечения – 34.68 ± 3.41 нмоль/л, в III триместре значение эстриола после обычного лечения составило 58.43 ± 4.86 нмоль/л, после комплексного лече-

ния – 76.42 ± 4.21 нмоль/л (таблица 30).

В группе с гипотиреозом уровень эстриола в I триместре при комплексном лечении имел величину 2.33 ± 0.54 нмоль/л, а после комплексного лечения – 4.42 ± 0.40 нмоль/л, во II триместре после обычного лечения исследуемый показатель был равен 28.59 ± 1.84 нмоль/л, после комплексного лечения – 42.69 ± 2.4 нмоль/л. В III триместре после обычного лечения концентрация эстриола составила 72.44 ± 6.64 нмоль/л, после комплексного лечения – 86.46 ± 6.21 нмоль/л.

Таблица 31.

Показатели уровня эстрадиола под воздействием лечения у беременных с патологией щитовидной железы.(нмоль/л)

Группа беременных	I триместр беременности		II триместр беременности		III триместр беременности	
	Обычн	Компл.	Обычн.	Компл	Обычн.	Компл.
Тиреотоксикоз	$18,64$ $+1,2$	$8,78+$ $1,2$	$88,43+$ $2,03$	$50,89$ $+1,28$	$90,663\pm$ $7,84$	$60,93$ $+4,2$
Гипотиреоз	$15,38$ $+0,84$	$7,8+$ $0,6$	$53,69+$ $3,06$	$30,34$ $+2,4$	$78,67+$ $6,2$	$52,89$ $+5,8$

В наших исследованиях происходило статистически достоверное (таблица 31)($p < 0.05$) уменьшение уровня эстрадиола в плазме крови беременных, получавших комплексное лечение по сравнению с пациентами, получавших обычное лечение. Это свидетельствует о нормализации биосинтетической способности плаценты, так как эстрадиол включается в процессы метаболизма непосредственно в плаценте. В группе с тиреотоксикозом уровень эстрадиола в I триместре после обычного лечения составил величину 18.64 ± 1.20 нмоль/л, а после комплексного лечения – 8.78 ± 1.20 нмоль/л. Во II триместре величина исследуемого параметра после обычного лечения была 88.43 ± 2.03 нмоль/л, а после комплексного лечения – 50.89 ± 1.9 нмоль/л. В III триместре величина эстрадиола после обычного лечения составила 90.66 ± 7.84 нмоль/л, а после комплексного лечения – 60.93 ± 4.2 нмоль/л.

В группе с гипотиреозом уровень эстрадиола в I триместре после обычного лечения был 15.38 ± 0.84 нмоль/л, а после комплексного

лечения – 7.8 ± 1.0 нмоль/л. Во II триместре после обычного лечения этот показатель составил 53.69 ± 3.06 нмоль/л, а после комплексного лечения – 30.34 ± 2.40 нмоль/л. В III триместре после обычного лечения концентрация эстрадиола была 78.67 ± 6.20 нмоль/л, после комплексного лечения – 52.89 ± 6.80 нмоль/л.

Уровни липидных гормонов плацентарного лактогена и пролактина в сыворотке крови у беременных с патологией ЩЖ также существенно изменились. В группе, получавшей комплексное лечение эти показатели было достоверно выше, чем после обычного лечения (таблица 32).

Таблица 32.

Показатели уровня плацентарного лактогена и пролактина под воздействием лечения у беременных с патологией щитовидной железы.

Плацентарный лактоген (нмоль/л)

Группа беременных	I триместр беременности		II триместр беременности		III триместр беременности	
	Обычн.	Компл.	Обычн.	Компл.	Обычн.	Компл.
Тиреотоксикоз	11,88 +1,28	14,02± 1,22	84,68± 1,09	98,68 +1,09	177,86 +2,63	201,42 +4,21
Гипотиреоз	13,62± 1,84	14,92± 1,41	37,42± 6,04	98,64 +1,22	201,40 +18,64	218,21 +2,4
	Пролактин			Нг/мл		
Группа беременных	I триместр беременности		II триместр беременности		III триместр Беременности	
	Обычн.	Компл.	Обычн.	Компл.	Обычн.	Компл.
Тиреотоксикоз	27,56 +1,24	38,64± 2,12	72,52± 3,24	184,46 +3,86	173,32± 4,06	248,54 +5,6
Гипотиреоз	18,43± 1,82	27,68± 1,6	67,23± 2,84	176,64 +4,2	148,24± 5,66	234,21 +2,8

В группе с тиреотоксикозом уровень плацентарного лактогена в I триместре после обычного лечения составил величину 11.88 ± 1.2 нмоль/л, после комплексного лечения - 14.02 ± 1.22 нмоль/л. Во II триместре этот показатель после обычного лечения был 84.68 ± 1.20

нмоль/л, после комплексного лечения – 98.68 ± 1.09 нмоль/л. В III триместре после обычного лечения величина плацентарного лактогена была 177.86 ± 2.6 нмоль/л, после комплексного лечения – 201.42 ± 4.2 нмоль/л.

В группе с гипотиреозом уровень плацентарного лактогена составил в I триместре после обычного лечения величину 13.62 ± 1.84 нмоль/л, после комплексного лечения – 14.92 ± 1.41 нмоль/л. Во II триместре после обычного лечения исследуемый показатель имел величину 87.42 ± 6.04 нмоль/л, после комплексного лечения – 98.64 ± 1.22 нмоль/л. В III триместре уровень концентрации плацентарного лактогена после обычного лечения был 201.40 ± 18.6 нмоль/л, после комплексного лечения – 218.21 ± 20.40 нмоль/л.

Уровень пролактина в группе с тиреотоксикозом в I триместре после обычного лечения имел значение 27.56 ± 1.24 нмоль/л, после комплексного лечения – 38.64 ± 2.12 нмоль/л. Во II триместре значение исследуемого параметра после обычного лечения было 72.52 ± 3.2 нмоль/л, после комплексного лечения – 184.46 ± 3.86 нмоль/л. В III триместре величина пролактина после обычного лечения составила 173.32 ± 4.06 нмоль/л, после комплексного – 248 ± 5.60 .

В группе с гипотиреозом уровень пролактина в I триместре после обычного лечения был 18.43 ± 1.82 нмоль/л, а после комплексного лечения – 27.68 ± 1.60 нмоль/л. Во II триместре этот параметр после обычного лечения составил 67.23 ± 2.84 нмоль/л, а после комплексного лечения – 76.64 ± 4.20 нмоль/л. В III триместре концентрация пролактина после обычного лечения составила 148.24 ± 5.66 нмоль/л, а после комплексного лечения – 234.21 ± 2.80 нмоль/л.

Результатом комплексного лечения явилось существенное изменение течения беременности, родов и состояния новорожденного. Уменьшилось число осложнений (угроза прерывания беременности, увеличение срока гестации, увеличение риска преждевременных родов) в этих группах, масса плода у новорожденных от родильниц, получавших комплексное лечение на $267.8 \pm 24,3$ г больше, чем в группах, не получавших комплексное лечение ($P < 0.001$).

Среди новорожденных от матерей, получавших комплексное лечение гипотрофия III степени не отмечалась, а в группе с патологией ЦЖ, не получавших комплексное лечение, в среднем у 8.24% беременных наблюдалась гипотрофия плода III степени (таблица 33).

Таблица 33.

**Новорожденные с признаками гипотрофии у родильниц
с паталогией щитовидной железы (получавших обычное
и комплексное лечение)**

Группа обследованных	Новорожденные с признаками гипотрофии					
	I ст.		II ст.		III ст.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Новорожденные, матери которых получили комплексное лечение						
Зоб I – II ст.	12	10	1	0,85	-	-
II. Узл. Зоб	8	16	2	4	-	-
Тиреотоксикоз	2	13,2	1	6,6	-	-
Гипотиреоз	4	5,3	1	1,33	-	-
Новорожденные от матерей, не получивших комплексное лечение						
I. Зоб I – II ст.	23	20,6	9	7,7	3	2,58
II. Узл. Зоб	16	32,9	7	14,4	4	10,2
Тиреотоксикоз	6	40,3	3	20,0	2	13,3
Гипотиреоз	5	6,6	8	10,6	2	2,66

Оценка по шкале Апгар в группе новорожденных от матерей, которые получали комплексное лечение, была выше, чем в группе без комплексной терапии.

В группе с патологией ЩЖ без комплексного лечения с оценкой 3-4 балла родилось 4.85% новорожденных, после комплексного лечения в среднем - 1.35%., с оценкой 5-6 баллов без комплексного лечения родилось в среднем 14.2% новорожденных, а после комплексного лечения – 2.1%, большое число новорожденных с оценкой 8-9 баллов, которое составило 72.7% в группе без комплексного лечения, с комплексным лечением – 52.8%, при 89% - в контроле.

Таким образом, проведенные исследования показали, что предложенная нами комплексная терапия у беременных с заболеванием ЩЖ снижает частоту осложнений гестации и неонатального периода, снижает число осложнений у новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной целью акушерской науки и практики является обеспечение безопасности деторождения как для матери, так и для ребенка. Особенности течения гестационного периода и его исход во многом определяются состоянием материнского организма, в том числе щитовидной железы матери.

Поскольку Дагестан относится к региону с высокой йодной недостаточностью, исследование особенностей гестации у женщин с заболеваниями щитовидной железы является одной из приоритетных проблем, актуальность которой бесспорна для практического здравоохранения.

Проведенные исследования убедительно показывают, что в современных условиях проблемы эндемического зоба остаются актуальными.

У беременных с патологией ЩЖ высокая частота осложнений гестации, обусловленная нарушением нейроэндокринной регуляции и зависящая от характера патологии. Осложнения беременности в среднем в 2 раза, в частности, угроза невынашивания в 2,5 раза, осложнения родов в 1,5 раза, кесарево сечение в 3,5 раза наблюдалось чаще по сравнению с контрольной группой.

Так, при гипотиреозе эти осложнения наблюдались в 1,6 раз чаще, чем при других новозологических формах.

У большинства женщин беременность наступала при наличии одного и более экстрагенитальных заболеваний, из которых чаще всего встречались анемия, хронический пиелонефрит, сердечно-сосудистые заболевания (гипертония).

Частота осложнений у новорожденных в группах беременных с патологией ЩЖ составила: незрелость в 4,1 раза больше; гипотрофия плода в 3,8 раза больше; внутриутробная гипоксия плода в 4,4 раза; поражение центральной нервной системы в 4,6 раза больше, чем в контрольной.

Оценка состояния новорожденных по АПГАР показала, что амплитуда колебаний в группе с гиперфункцией щитовидной железы - в пределах 3-9 баллов, с гипотиреозом - в пределах 3-8 баллов, в контрольной - 6-9 баллов. Новорожденные с оценкой до 5 баллов родились у 19% рожениц с гиперфункцией ЩЖ, в контрольной - у 7%. Таким образом, в группе с патологией щитовидной железы число

новорожденных, имеющих ту или иную степень задержки внутриутробного развития, а также число недоношенных детей значительно выше, чем в контрольной.

Тиреоидные гормоны, принимая активное участие в процессах окислительного фосфорилирования, являются необходимым звеном в системе адаптации. При этом из всех известных гормонов тиреоидные обладают широким спектром действия. Во время беременности они во многом определяют процессы линейного роста и тканевой дифференцировки плода.

Одной из причин изменения секреции тиреоидных гормонов в результате нарушения центральных регуляторных механизмов является повышение или снижение секреции тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ).

При определении в обследуемых группах уровней тиреоидных гормонов и тиреоидного гормона гипофиза установили, что содержание ТТГ у беременных женщин с зобом 1-2 степени и узловым зобом были в пределах нормальных значений для 3 триместра беременности ($1,80 \pm 0,19$ мМЕ/л).

В группе женщин с гипертиреозом показатель ТТГ снижается в 4,1 раза ($0,38 \pm 0,04$ мМЕ/л) по сравнению с нормальной, что объясняется прямым подавляющим действием тиреоидных гормонов на секрецию ТТГ.

При гипотиреозе содержание ТТГ в 3,7 раза выше ($5,80 \pm 0,64$ мМЕ/л), чем у здоровых беременных.

Содержание T_3 при диффузном зобе 1-2 степени и узловым было в пределах нормы ($6,60 \pm 0,71$ пкмоль/л) для 3 триместра беременности. При гипертиреозе увеличивался этот показатель в 1,6 раза ($11,50 \pm 0,13$ пкмоль/л), а в случаях гипотиреоза величина T_3 ($2,45 \pm 0,26$ пкмоль/л) - в 2,9 раза ниже нормы.

При исследовании содержания свободного тироксина Т-4 установлено, что при диффузном зобе 1-2 степени и узловом зобе этот показатель у беременных в 3 триместре находился в пределах нормальных величин ($17,7 \pm 1,91$ пкмоль/л). В группе с гипертиреозом увеличился в 1,4 раза ($30,3 \pm 0,4$ пкмоль/л), в группе с гипотиреозом в 2,5 раза меньше по сравнению с его содержанием в контрольной группе.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления патологии ЩЖ и своевременной коррекции ее функции

для благополучного исхода беременности.

При исследовании антител к тиреопероксидазе было выявлено их повышенное содержание у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (от 64 МЕ/мл до 100 МЕ/мл при норме менее 30 МЕ/л).

Уровень сывороточных иммуноглобулинов отражает функциональное состояние В-клеточного звена иммунной системы в ответ на стимуляцию организма непатогенными микроорганизмами и другими антигенными раздражителями.

Содержание иммуноглобулинов в плазме крови у беременных с диффузным зобом и узловым зобом было в 1,5 раза выше относительно значения этого параметра при физиологической беременности. У беременных с тиреотоксикозом среднее содержание иммуноглобулинов увеличено в 1,6 раз относительно величины данного параметра при физиологической беременности. В группе с гипотиреозом содержание иммуноглобулинов в 1,6 раз выше, чем в здоровой группе. Эти изменения отмечены у беременных с патологией ЩЖ при осложнении беременности воспалительными (или инфекционными) заболеваниями.

Надо отметить, что гормоны ФПК, прежде всего эстрогены, оказывают прямое регулирующее влияние на гипофизарно-тиреоидный комплекс матери, воздействуя на скорость синтеза тироксин-связывающего глобулина.

Важную роль в развитии иммунного ответа по клеточному и гуморальному типу отводят цитокинам, которые обеспечивают процессы межклеточной кооперации, роста и дифференцировки лимфоидных клеток, гемопоэза, ангиогенеза, нейроиммунноэндокринных взаимодействий. В норме цитокины не поступают в кровь, не оказывают системных эффектов, т.е. имеет место локальный характер их действия.

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у беременных с заболеваниями ЩЖ зависит от сроков и тяжести заболеваний ЩЖ и от сроков гестации (при физиологической беременности этой зависимости нет), особенно резкое увеличение их отмечено у беременных с тиреотоксикозом. На основании проведенных исследований можно сделать заключение, что определение повышения содержания цитокинов в плазме крови беременных женщин имеет прогностическое значение для выявления осложнений беременности с заболеваниями ЩЖ.

Определение антифосфолипидных антител (АФА) в сы-

воротке крови у беременных с заболеваниями щитовидной железы показало наличие антител у всех беременных этих групп. Наибольший процент составили беременные с аутоиммунным тиреоидитом. Важную роль в патогенезе ДВС- синдрома играют антифосфолипидные антитела, направленные против факторов фибринолиза и антикоагуляционных факторов. Антифосфолипидные антитела часто вызывают тромбоцитопению, такое мультисистемное расстройство коагуляции носит название антифосфолипидный синдром (АФС). Наличие антител к фосфолипидам у беременных может сопровождаться тромбозом, эмболическими осложнениями у матери и новорожденного. Основным патогенетическим механизмом действия АФС является активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и угнетение противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Гормон беременности хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в настоящее время рассматривается как основной иммунодепрессант в предотвращении иммуноконфликта и отторжении плода. ХГЧ непосредственно стимулирует ЦЖ беременной женщины.

Антитела к ХГЧ выявлены только в группе с тиреотоксикозом у 15,4% пациенток, с гипотиреозом у 12,5% пациенток, с аутоиммунным тиреоидитом наиболее чаще (21,9%). Повышение уровня ХГЧ объясняют срывом компенсаторно-приспособительных реакций материнского организма и фетоплацентарного комплекса в эти сроки. Течение беременности у женщин с высоким уровнем антител к ХГЧ характеризуется высокой частотой угрозы прерывания беременности и развитием плацентарной недостаточности. Эти осложнения сопровождаются развитием хронической формы ДВС с ранних сроков беременности. Поэтому, беременным с повышенным уровнем антител к ХГЧ необходимо проводить лечебно-профилактические мероприятия для благополучного исхода беременности.

Проведенные нами исследования уровня гормонов фетоплацентарного комплекса в динамике у беременных с патологией ЦЖ показали достоверное снижение уровня эстриола (отражающего функциональное состояние плода) и повышение уровня эстрадиола (функциональное состояние плаценты и надпочечников плода) в меньшей степени матери. Причем установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем содержания эстриола и массы плода. Дефицит эстриола в плазме крови у беременных с патологией ЦЖ может свидетельствовать о хронической внутриутробной гипоксии

плода, связанной с длительной фетоплацентарной недостаточностью. Согласно литературным данным, повышенный уровень эстрадиола в сравнении с физиологической беременностью является показателем дисфункции фетоплацентарной системы и свидетельствует о повреждении важнейших ферментных систем плода, участвующих в метаболизме эстрогенов.

Установлено, что у беременных с патологией щитовидной железы показатели пептидных гормонов фетоплацентарной системы в плазме крови низкие в течение всей беременности (плацентарный лактоген, пролактин). Основная биологическая роль плацентарного лактогена состоит в регуляции углеводного и липидного обменов, синтезе белка в организме плода, что и объясняет нарушение прибавки массы тела у плода беременных с патологией ЩЖ. Плацентарный лактоген ответственен за развитие обменных процессов в организме матери, которые носят адаптационный характер и направлены на рост и развитие плода, поэтому у пациенток с патологией ЩЖ отмечается высокий процент осложнений. Нами установлена корреляционная связь между уровнем плацентарного лактогена у беременных с патологией ЩЖ и массой плода ($r=0,49$). Концентрация пролактина в 3 триместре беременности у беременных с патологией ЩЖ (у 51,1%) на уровне нормальных величин для беременных 3 триместра, у 27,7% обнаружена гиперпролактинемия, у 22,2% гипопролактинемия. Беременные с гиперпролактинемией имели гестоз беременности, угрозу прерывания беременности, кроме того, все имели экстрагенитальные заболевания.

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что низкий уровень пролактина на фоне гиперфункции эстрадиола отмечался у пациенток с наиболее неблагоприятным прогнозом в отношении зрелости плода, учитывая соматотропный эффект этого гормона. Известно, что синтез снижения пролактина при беременности активизируется, главным образом, в плаценте и поэтому как увеличение, так и снижение его уровня в крови в этом случае указывают на изменение функций фетоплацентарного комплекса.

Большую практическую ценность представляет использование доплерометрии для обнаружения хронического дистресса, что способствует дородовому выявлению групп новорожденных, подлежащих тщательному наблюдению и лечению.

В результате доплерометрических исследований отмечено, что у 56% беременных с патологией щитовидной железы имеются нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод. Нарушение кровотока в артерии пуповины в 1 и 2 группах составило 53% женщин, в среднемозговой артерии плода у 56%, в маточной артерии – 62% беременных, в 3-4 группах отмечены более выраженные изменения – отсутствие диастолического компонента кровотока, что, известно, характеризует как критическое состояние плодово-плацентарной гемодинамики. У женщин с нарушением функции ЩЖ частота рождения детей с признаками хронической гипоксии составляла от 56 до 82%, и у таких женщин параметры кровотока в сосудах пуповины имели патологическое значение. Результаты комплексных доплерометрических исследований кровотока матери и плода показали, что при патологии ЩЖ происходит достоверное повышение доплерометрических показателей периферических сосудов в маточных артериях и артерии пуповины беременных по сравнению с женщинами контрольной группы. Это говорит о высокой резистентности маточных артерий, обусловленной нарушением или отсутствием трофобласта, и является ведущим морфологическим субстратом, нарушающим маточно-плацентарное кровообращение. Это повышает периферическое сосудистое сопротивление плодовой части плаценты. Изменения показателей мозгового кровотока плода являются следствием декомпенсации плодово-плацентарного кровообращения и сопровождаются рождением детей с признаками внутриутробной задержки развития плода 2-3 степени.

У рожениц с патологией ЩЖ высокая частота гипогалактии, обусловленная осложнением гестации, снижением продукции пролактина и гормональной функции фетоплацентарного комплекса. Таким образом, низкая концентрация эстриола и плацентарного лактогена является прогностическим признаком гипогалактии, так как эти гормоны выполняют главную роль в подготовке молочных желез к лактации.

Результаты наших исследований показали, что высокие показатели перинатальных осложнений у женщин с заболеваниями ЩЖ доказывают необходимость организации мероприятий, направленных на обеспечение улучшения исходов беременности и родов у данной категории женщин. Терапия для таких беременных должна носить комплексный характер.

Таким образом, своевременная полноценная патогенетически обоснованная профилактика, коррекция и терапия перинатальных осложнений, обследование с применением современных перинатальных технологий, оптимизация тактики ведения и родоразрешения беременных, комплекс мероприятий по профилактике осложнений родов и послеродового периода позволят свести к минимуму осложнения гестации, родов.

Беременные с патологией щитовидной железы должны быть отнесены к группе высокого риска перинатальной патологии. Своевременное выявление патологии щитовидной железы и последующая заместительная терапия обеспечивает благоприятный прогноз для здорового развития ребенка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Акулич Н.С.** Прогнозирование патологии щитовидной железы у облученных пренатально детей.// Здравоохранение Беларуси.-1995.-№8.-С.26-28.
2. **Александрова Г.Ф.** Вопросы терапевтической тактики при диффузном эутиреоидном зобе.// Материалы московской городской конференции эндокринологов.-М.,-1997.-С.18-19.
3. **Алешин Б.В., Бондаренко Л.А.** Роль гормона щитовидной железы в функционировании системы гипофиз-надпочечники-гонады у кроликов // Проблемы эндокринологии.- 1984.- Т.30, №4.- С.49-52.
4. **Алиева Т.Д.** Прогнозирование и пренатальная профилактика гипотиреоидных состояний у новорожденных: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Ташкент., 1996.-20 С.
5. **Андреев К.П.** Функция щитовидной железы у беременных, страдающих поздним токсикозом, на фоне экстрагенитальной патологии.// Акушерство и гинекология.-1985.-№5.-С.27-33.
6. **Баграмян Э.Р., Бурдина Л.М., Волобуев А.И.** Гормоны и маммогенез.// Акушерство и гинекология.- 1990.- №12.- С.3-7.
7. **Базарбекова Р.Б.** К вопросу о врожденном гипотиреозе и его медико-социальном значении в условиях зобной эндемии.// Здравоохранение Казахстана.-1995.-№3.-С.9-12.
8. **Базарбекова Р.Б.** Особенности здоровья беременных и детей раннего возраста в очаге зобной эндемии: Автореферат дисс. канд. мед.наук.-Алматы,1996.- С.49.
9. **Бакшеев Н.К.** Эндемический зоб и беременность.- Киев, 1963.- С.120.
10. **Балаболкин М.И.** Эндокринология.-М., 1998.-487С.
11. **Балаболкин М.И., Селищева Р.Ф.** Диагностика врожденного гипотиреоза.// Педиатрия.-1983.-№9.-С.9-12.
12. **Бархатова Т.П.** Нарушение функции щитовидной железы и беременность.// Акушерство и гинекология.-1979.-№5.-С.22-25.

13. **Бархатова Т.П.** Репродуктивная функция и развитие детей у женщин с заболеваниями щитовидной железы и надпочечников: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-М.-1978.-С.22

14. **Бархатова Т.П., Баграмян Э.Р., Какулия М.А.** Беременность при гипотиреозе // Советская медицина- 1982.- №7.- С.22-26.

15. **Белкина М.В.** Тиреоидные нарушения у беременных женщин в условиях йодного дефицита и экологической загрязненности // В кн.: III Всероссийский съезд эндокринологов: Тезисы докладов.-М., 1996.- С.132.

16. **Бенкер Г.** Лекарственная терапия нетоксического зоба. Тиронид: Сборник лекций.-М., 1997.-С.13-18.

17. **Бескровный С.В., Цвелев Ю.В., Ткаченко Н.Н., Рудь С.А.** Гормональный профиль женщин в перименопаузном периоде // Вестник Рос.ассоц.акуш. и гинекол.- 1998.- №2.- С.32-36.

18. **Бескровный С.В.** Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Л., 1981-29 С.

19. **Бескровный С.В., Ткаченко Н.Н., Носова Л.Г.** Использование тиреоидных препаратов в лечении больных с эутиреоидной гиперпролактинемией и недостаточностью яичников.// Тезисы докладов 15-го Всесоюзного съезда акуш. и гинекологов.-Донецк, 1989.-С.75-76.

20. **Болгова Т.А.** Значение малообъемных форм заболеваний щитовидной железы в генезе нарушения становления репродуктивной функции у девушек, жительниц Алтайского края: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Барнаул, 1998.-21С.

21. **Болотова Н.В., Пулякова Л.И., Курмачева Н.А.** Функциональная активность щитовидной железы и микроэлементный состав биологических жидкостей у детей с эндемическим зобом.//III Всероссийский съезд эндокринологов: Тезисы докладов.-М., 1996.-С.125.

22. **Бурумкова Ф.Ф., Герасимова Г.А.** Заболевания щитовидной железы и беременность.//Проблемы эндокринологов.-1998.-44,№2.-С.27-32.
23. **Варламов Т.М., Керова А.Н., Абкд И.Ю.** и др. Аутоиммунный тиреоидит и беременность.//Журнал Акушерство и гинекология.-1999.-№4.-С.22-25.
24. **Великолер К.А.** Функциональные механизмы воздействия системы гипофиз-щитовидная железа и фетоплацентарного комплекса у беременных женщин с тиреопатиями в условиях Европейского Севера: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Архангельск, 1997.-13 С.
25. **Великолуг К.А., Шапова Е.Н.** Динамика содержания эстрадиола, плацентарного лактогена и тиреоидных гормонов у беременных женщин с тиреопатиями в условиях европейского севера // Акушерство и гинекология.- 1997.- №4.- С.47-49.
26. **Ветшев П.С., Балаболкин М.Н., Петрунина М.А., Трухина Л.В.** Диагностика и хирургическое лечение диффузного токсического зоба.// Хирургия.-1999.-№11.-С.51-55.
27. **Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Чилипгариди К.Е.** и др. Заболевания щитовидной железы.-М.,1996.-220С.
28. **Виноградов А.П.** Гигиенические критерии состояния окружающей среды.// Материалы конференции: «Принципы изучения болезней предположительно химической этиологии и их профилактики».-Женева, 1990.-С.6-9.
29. **Виноградов В.В.** Гормоны, адаптация и системные реакции организма.-Минск, 1989.-223С.
30. **Вихляева Е.М.** Руководство по эндокринной гинекологии.// Под ред. Вихляевой Е.М.-М.-Медицинское информационное Агентство.-1997.-768С.
31. **Вишаренко В.С.** Методологические принципы анализа и управления качеством окружающей среды крупного города.-Л.:Медицина, 1990.-С.20.
32. **Возовик А.В., Коновалов В.И.** Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с нетоксическим

йододефицитным узловым зобом.// Материалы Росс.форума «Мать и дитя».-М., 2000.-С.30.

33. **Ворожта Н.В.** О среднем возрасте наступления менопаузы у женщин Прибайкальского эндемического очага зоба.// Научные труды Иркутск.медицинский институт.-Иркутск, 1973.-Вып.120.-С.99-102.

34. **Герасимов Г.А.** Влияние ионизирующей радиации на щитовидную железу.//Проблемы эндокринологии.-1991.-№2.-С.64-67.

35. **Герасимов Г.А.** Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России //Проблемы эндокринологии.-1996., Т.42.-№1.-С.30-33.

36. **Герасимов Г.А.** Эпидемиология, профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в Российской Федерации.// Тиронд Россия:Сборник лекций.-1997.-С.39-40.

37. **Герасимов Г.А., Гутенкунст Р.П.** Сопоставление данных пальпации и ультразвукового исследования при определении размеров щитовидной железы.// Проблемы эндокринологии.. 1996.-Т.42,№6-С.26-27.

38. **Герасимов Г.А., Петунина Н.А.** Заболевания щитовидной железы.//Методическое пособие., М., 1999.-63С.

39. **Герасимов Г.А., Петунина Н.А.** Йод и аутоиммунные заболевания щитовидной железы.// Проблемы эндокринологии.-1993.-Т.39,№3.

40. **Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю.** и др. Йододефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы.-М.:Адаманть, 2002.-170С.

41. **Гильдиева В.С.** Состояние системы крови некоторых представителей млекопитающих при различных уровнях тиреоидных гормонов.// Вопросы гематологии и переливания крови.-Ташкент, 1974 -Т.1.-С.44-45

42. Гинекологическая эндокринология // Под ред. К.Н.Жмакина-М.:Медицина, 1980.-508С.

43. **Гитель Е.П.** Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы.// Материалы I Всероссийской конференции по заболеваниям щитовидной железы.-М., 2001.-С.18.

44. **Голдырева Т.П., Терещенко И.В., Урюпина М.Д., Седина Н.С.** Особенности психического статуса у больных йоддефицитным зобом.//Клиническая медицина.-2000.-№3.-С.32-35

45. **Грезер Т., Циммерман Т., Шредер И.** и соавт. Тенденции и перспективы гормонозамещения в период менопаузы.// Фармацевтическая.-1993.-№1.-С.6-9

46. **Грекова Т.И., Бурлачук В.Т., Будневский А.В., Крутько В.Н.** Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология: профилактика, лечение: Учебное пособие для врачей.-Петрозаводск: «ИнтелТек», 2003.-32С.

47. **Григорьева Н.К.** Рациональный подход к ведению беременных с малообъемными формами заболеваний щитовидной железы, жительниц Алтайского края: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Барнаул., 1999.-15С.

48. **Гросс К.Я., Каск В.А., Кыйв И.К.** Тиреоидстатус при нарушениях менструальной функции.// Современные аспекты антенатальной охраны плода: Тезисы докладов.-Тарту., 1985.-С.59-60.

49. **Гроссблат Р.Ш.** Влияние йодной недостаточности йодистого калия и тиреоидина на репродуктивную функцию организма: Автореферат диссертации кандидата медицинских наук.-Львов., 1970.-14 С.

50. **Далгатова С.В.** Особенности питания беременных Дагестана // Медицина. Наука и практика.- 1997.- №4.- С.6-10.

51. **Дедов И.И., Герасимов Г.А., Свириденко Н.Ю.** Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации.-М., 1999.-125 С.

52. **Дедов И.И., Дедов В.И.** Биоритмы гормонов.-М., 1992.-112С.

53. **Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.** Эндокринология.-М.:Медицина, 2000.-632 С.

54. **Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.** Эндокринология. Краткий справочник.-М.: Издательский дом «Русский врач», 1998.-98С.

55. **Дедов И.И., Трошина Е.А., Александрова Г.Ф.** Диагностика, лечение и профилактика узловых форм заболеваний щитовидной железы: Руководство для врачей.-М., 1999.-48С.

56. Дедов И.И., Юденич О.Н., Герасимов Г.А., Смирнов Н.П. Эндемический зоб. Проблемы и решения// Проблемы эндокринологии.-1992.-№3.-С.6-15.

57. Дильман В.М. Большие биологические часы. - М.: Знание, 1986.- С.256.

58. Доклад экспертов ВОЗ. Энергетические и белковые потребности.- Женева, 1974.- С.64.

59. Дубинина И.И., Горелова О.Д., Саинаева Н.А. Нетипичные формы гипотиреоза // Болезни и дисфункции нейро-эндокринной системы при беременности и послеродовом периоде: Сб.научных трудов-Рязань., 1994.-С.39-41.

60. Епишин А.В., Деинало И.Н., Епишина Н.А. Иммунные изменения при эндемическом зобе// Врачебное дело.-1986.-№4.-С.68-72

61. Жукова Т.П. Результаты оценки состояния здоровья и тиреоидной системы у беременных с заболеваниями ЩЖ// Материалы Рос.форума «Мать и дитя».-М., 2002.-С.28.

62. Жуковская Н.Л., Петрухина Е.Н., Суханов Ю.С. Обмен железа и витамина В2 при диффузно-токсическом зобе и приобретенном гипотиреозе// Педиатрия.-1985.-№2.-С.40-42.

63. Зайдиева Я.З. Гормональные препараты, используемые при ЗГТ. // Бюлл. «Materia medica».- 1996. - №3.- С.57-60.

64. Закирова Н.И. Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью// Акушерство и гинекология.-1988.-№2.-С.21-23.

65. Зельцер М.Е. Эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы-актуальная проблема современной эндокринологии. //Проблемы эндокринологии.-1981.-25,№4.-С.43-45.

66. Зельцер М.Е., Базарбекова Р.Б. Мать и дитя в очаге йодного дефицита.-Алматы, 1999- С.184.

67. Зельцер М.Е., Мезинова Н.Н., Кобзарь Н.Н. и др. Состояние щитовидной железы у беременных с анемией в условиях зобной эндемии// Проблемы эндокринологии.-1994.-40,№5.-С.20-22

68. Зернова Л.Ю. Особенности развития детей, родившихся от матерей с эутиреоидной гиперплазией щитовидной железы : Авто-

реферат дисс. канд. мед. наук.- М., 1996.- С.21.

69. **Зернова Л.Ю.** Распространенность зоба у беременных женщин Удмуртии. // Юбилейный сборник, посвященный 65-летию ИГМА.- Ижевск, 1998.-№36.- С.284.

70. **Зернова Л.Ю., Коваленко Т.В., Калимулина М.Г., Буторина Н.В.** Эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы у женщин и перинатальная патология// Сб. Научных трудов-Ижевск., 1997.- С.266-268.

71. **Зигизмунд В.А.** Эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы у жительниц региона высокой рождаемости: Автореферат дисс.канд. мед. наук.- М., 1991.- С.17.

72. **Иванова М.Б.** Экологическая ситуация и факторы ее определяющие. // Критерии экологической безопасности.- СПб., 1994.- С.86-87.

73. **Иванова Т.А., Назарова Р.А., Кочетков А.В., Пак А.В.** Беременность и роды при заболевании щитовидной железы . //Науч.-практ. конф. ГОКБ (14 марта 1997 г.).-Новоси-бирск, 1997.-С.73-74.

74. **Ионова Ж.П.** К вопросу о йододефицитных состояниях щитовидной железы у детей и беременных.//Материалы конференции, посв. 10-летию Ставроп.Краев.Клинич.Диагност.Центра.-Ставрополь, 1999.- Ч.2.-С.298-299.

75. **Исанбаева Л.М.** Состояние репродуктивной функции при искусственном прерывании беременности у женщин с различным анатомическим строением щитовидной железы : Автореферат дис.канд.мед.наук.-Ташкент,1995.-С.25.

76. **Искрицкий А.М., Сорокина С.Э., Черевко А.Н.** Функциональное состояние щитовидной железы беременных женщин, рожениц и родильниц, проживающих на территориях радио-активного загрязнения в условиях зобной эндемии.// Медико-биологические аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.-1996.-№3.-С.15-18.

77. **Искрицкий А.М., Сорокина С.Э.** Функциональное состояние тиреоидной системы у беременных женщин, рожениц и родильниц Беларуси.//Здравоохранение Белоруси.-1997.- 43,№6.-С.20-22.

78. **Йен С.С.К., Джаффе Р.Б.** Репродуктивная эндокринология/ Под ред.С.С.К.Йен, Р.Б.Джаффе-М.-1998.-Т.1-С.587-617.

79. **Казанбиева Ф.М.** Зобная андемия в разных зонах Дагестана.//Тезисы докладов III Всероссийского съезда эндокринологов.- Москва,1996.- С.139.

80. **Казанбиева Ф.М., Абусуев С.А.** Ультразвуковая картина щитовидной железы женщин репродуктивного возраста// Материалы международной конференции «Прикладные и фундаментальные вопросы анатомии, лимфологии и сердечно-сосудистой системы».- Махачкала, 1997.-С.25-28.

81. **Казанбиева Ф.М., Абусуев С.А., Хашаева Т.Х.** Состояние репродуктивной системы у женщин с заболеваниями щитовидной железы// Южно-Российский медицинский журнал.-1998.-№1.-С.29-33

82. **Какулия М.А.** Показатели гипофизарно-тиреоидной системы при беременности, осложненной заболеваниями щитовидной железы:Автореферат дисс.канд.мед.наук.-М.-1983.-19 С.

83. **Кандор В.И., Крюкова И.В., Крайнова Н.А., Кеда Ю.М.** и др.// Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы// Проблемы эндокринологии.-1997.-№6.-С.30-37.

84. **Касаткина Э.П., Шилин Д.Е.** Радиационная патология щитовидной железы. Лекция 2.Йодная блокада при авариях на атомном производстве.//Проблемы эндокринологов.-1997.- №5.-С.23-27.

85. **Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Ибрагимова Г.В.** и др. Анализ современных рекомендаций и критериев всемирной организации здравоохранения по оценке йододефицитных состояний// Проблемы эндокринологии.-1997.-№3.-С.3-6

86. **Квиткова Л.В., Жукова Е.А.** Связь гипотиреоза и железодефицитной анемии у больных аутоиммунным тиреоидитом. // Железодефицитная анемия как региональная проблема: эпидемиологический и внутринациональный аспекты.-Алма-ты,1990.-С.141.

87. **Киовато Л., Сантини Ф., Пинкера А.** Лечение гипотиреоза. Тироид: Сб.лекций.-М.-1997.-С.27-38.

88. **Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Бежемаров В.Ф., Берлев И.В.** Вынашивание беременности: пособие для врачей.-С-Пб., 1999.-128 С.

89. **Кобзарь Н.Н.** Лечение железodefицитной анемии беременных в очаге зобной эндемии: Автореферат дисс. канд. мед.наук.- Алматы, 1995.-28 С.
90. **Кобзарь Н.Н.** Течение беременности и родов у женщин с эндемическим зобом// Здравоохранение Казахстана.-1994.-№10.-С.28-31.
91. **Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А.** Перинатальная эндокринология.Руководство для врачей.-Л., 1986.-С.128-163.
92. **Колпаков Л.Ф., Возовик А.В.** Коррекция органических и функциональных нарушений щитовидной железы в акушерстве. - Екатеринбург, 1996.-С.67-71.
93. **Кондратьев К.Я., Бобылев Л.П., Григорьев А.А.** Здоровье женщин в условиях экологического неблагополучия.// Критерии экологической безопасности.-С-Пб., 1994.-С.34-41
94. Контроль программы профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом йода, путем всеобщего йодирования соли:Метод.указания МУ 2.3.7.1064-01.-М.:Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России,2001.-С.64.
95. **Краснопольский И.В.** Беременность и заболевания щитовидной железы.//Материалы Рос.Форума «Мать и дитя».- М., 2002.- С.148.
96. **Кузнецова М.Н.** Влияние эндокринных заболеваний на функционирование репродуктивной системы// Руководство по эндокринной гинекологии/ Под ред.Е.М.Вихляевой.-М.:МИА, 1998.- С.206-214.
97. **Кулаков В.И., Кирбасова Н.П., Пономарева Л.П., Лопаткина Т.В.** Экологические проблемы репродуктивного здоровья.//Акушерство и гинекология.-1993.-№3.-С.12-14.
98. **Кульмухаметова Н.Г., Шаратдинова Н.Х.** Принципы ведения беременности и родов, послеродового периода при гипотиреозе// Здравоохранение Башкористана.-1999.-№3.-С.131-133.
99. **Левин Н.** Эндокринология и практика.- М., 1999.- С.140.
100. **Лобова Т.А.** Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система у больных с дисфункциональными маточными кровотечениями и аменореей: Автореферат дис.канд.мед.наук.- М., 1990.-С.24.

101. **Логонова Л.С., Шидловская И.В., Петрухин В.А.** Течение беременности и родов при патологии щитовидной железы// Материалы 3 Всероссийского форума «Мать и дитя».-М., 2001.-С.14-16
- 102.**Лукьянчиков В.С., Калинин А.П., Богатырев О.П., Лукьянчиков В.В.** Репродуктивная эндокринология// Учебное пособие.-М., 1996.-С.151.
103. **Макаров О.В., Бахарева И.В., Николаев Н.Н., Фандеева Л.В.** Щитовидная железа и беременность// Рос.мед.жур.-нал. - 1197.-№4.-С.44-48.
104. **Маклакова Т.П.,Брызгалина С.М.,Катернюк О.В.** К вопросу о гипотиреозе у беременных.// 3 Всерос.съезд эндокринологов:Тезисы докладов.-М., 1996.-С.147.
105. **Маркова А.С., Коровина И.В.** Хронический послеродовой тиреодит/Здоровье-системное качество человека.-Ставрополь, 1999.-С.243-244.
106. **Маркова А.С., Никитина О.А., Коровина И.В.** Изменение функции щитовидной железы при беременности на фоне йодной недостаточности// Экология и здоровье человека.-Ставрополь, 1998.-С.211-214.
107. **Марусов А.П., Ветчинкина Л.В., Марьянова Т.И.** Заболевания щитовидной железы и беременность.-Саранск, 1997. - С.169-170.
108. **Мацидонская Г.Ф.** Особенности гормональных изменений в системе мать-плацента-плод у беременных с гиперплазией щитовидной железы:Автореферат дисс.канд.мед.наук.-Киев, 1991.-С.20.
109. Международная классификация болезней. Московский центр ВОЗ по международной классификации болезней.-М., 1996.-С.32.
110. **Михайленко Е.Т., Мацидонская Г.Ф.** Взаимосвязь между функцией щитовидной железы и фето-плацентарной системой у беременных//Журнал «Отечество».-1989.-№8.-С.3-5.
111. **Михайленко Е.Т., Мацидонская Г.Ф., Петербургская В.Ф.**Содержание тиреоидных гормонов и плацентарного лактогена в крови беременных с гипертрофией щитовидной железы//Здравоохранение Беларуси.-1990.-№6.-С.45-47.

112. **Мурашко Л.Е., Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И.** Щитовидная железа и беременность//Проблемы беременности. - 2000.-№1-С.4

113. **Мурашко Л.Е., Фанченко Н.Д., Клименченко Н.И.** Профилактика йоддефицитных заболеваний при беременности// Материалы Рос.форума «Мать и дитя».-М, 2000.-С.123.

114. **Окампо Э.Л., Серкс М.И.** Вопросы терапии гипотиреоза // Болезни щитовидной железы.Под.ред Л.И.Бравермана: Пер.с английского.-2000.-С.173-193.

115. **Омаров Н.С.-М., Омаров С.-М. А.** ОПГ - гестоз на фоне анемии // Проблемы ОПГ-гестозов: Тезисы докладов.- Чебоксары, 1996.-С.68.

116. **Омаров С.-М. А.** Питание и здоровье при беременности. Методические рекомендации.-Махачкала, 2000.-102С.

117. **Ржеуская Л.Д., Супрун Л.Я., Харленок В.И.** Влияние эндемической гиперплазии щитовидной железы на течение беременности// Сб.науч.трудов.-Витебск, 1997.-С.198-200

118. **Сидельникова Т.Г.** Регуляторные механизмы изменения иммунитета при гипертиреоидных состояниях//Нарушение механизмов регуляции и их коррекция:Тезисы докладов.-М., 1989.-С.207.

119. **Слесаренко С.С., Киричук В.Ф., Шаповалова Н.Н.** Заболевания щитовидной железы и беременность// Актуальные проблемы эндокринологии. 3 Всероссийский съезд эндокринологов., 1996. Тезисы докладов.-М., 1996.-С.143-144.

120. **Соснова Е.А.** Особенности репродуктивной системы у больных с нарушением функции щитовидной железы: Автореферат дисс.канд.мед.наук.-М., 1988.-С.24.

121. **Соснова Е.А., Ларичева И.П.** Гормональные взаимоотношения в гипофизарно-яичниковой системе у больных гипотиреозом и диффузным токсическим зобом// Акушерство и гинекология.-1990.-№4.-С.38-42.

122. **Старкова Н.Т.** Клиническая эндокринология. - М.: Медицина,1991-512 С.

123. **Степанов С.А., Туликина Е.Б.** Гистофункциональное состояние щитовидной железы при беременности и у потомства в условиях экспериментального режима потребления йода//Архив патологии-1997.-№5.-С.39-44
124. **Табakov А.А., Хашаева Т.Х., Ибрагимов Б.Р.** Влияние эндемической гиперплазии щитовидной железы на течение беременности// Материал 2 Всероссийского форума «Мать и дитя»-М., 2001.-С.46.
125. **Шидловская И.В., Логутова Л.С., Петрухин В.А.** Течение беременности и родов при патологиях щитовидной железы// Материалы 3 Всероссийского форума «Мать и дитя»-М.,2001.-С.8-12.
126. **Эгарт Ф.М., Камалов К.Г., Васильева Е.В.** Нетипичные клинические варианты гипотиреоза//Проблемы эндокринологии.-1991.-№2-С.4-7
127. **Almeida J.A., Cavalotti C.** Loss of dopamine D1 like receptors in the umbilical artery of preeclamptic subjects.// J Auton Pharmacol.-1994< Oct.- V.14: 5- P.353-363.
128. **Anderson S.** Then and now: infant feeding in Britain, 1900-1914.// Prof Care Mother Child.-1996.-V.6.-N 6.-P.167-170.
129. **Bettin S., Halle H., Wenzkowski B.M., Volk H.D., Jahn S.** Immunologic parameters in women with normal pregnancy and pre-eclampsia.// Zentralbl Gynecol.-1994.-Vol.116: 5.-P.260-262.
130. **Black A.K., Allen L.H., Pelto G.H. et all .** Iron, vitamin B-12 and folate status in Mexico: associated factors in women during pregnancy and lactation.// J. Nutr.-1994.-Vol.124.- N.8- P.1179-1188.
131. **Coppa G.V., Lynch S.R.** The liabilities of iron deficiency.// Blood. – 1986. – V.67.- N.4. – P.803-809.
132. **Cunningham A.S.** Breastfeeding and health in the 1980-s. :a global epidemiologic review.// Jornal of Pediatrics.–1995.–Vol.118-N.5- P.659-666.
133. **Gehlbach D.L., Bayliss P., Rosa C.** Prolactin and thyrotropin responses to nursing during the early puerperium.//J Reprod Med.–1989.– Vol 34.–N.4–P.295-298.

134. **Gleicher N.** Autoantibodies and pregnancy loss.//Lean-cet.-1994.-V.343.-P.747-748.
135. **Greer F.R., Marshall S.P., Foley A.L., Suttie J.W.** Improving the vitamin K status of breastfeeding in-fants with maternal vitamin K supplements // *Pediat-rics.*-1997.-Vol.99.-N.1.-P.88-92.
136. **Jonsbo F., Jorgensen M.H., Michaelsen K.F.** Importance of n-3 and n-6 fatty acids for visual function and development in newborn infants.// *Ugeskr Laeger.*- 1995. – Vol.157.-N.14.-P.1987-1991.
137. **Koppe J.G.** Nutrition and breast-feeding.//*Eur J Obs-tet Gynecol Reprod Biol.*-1995.-Vol.61.-N.1-P.73-78.
138. **Kurugul Z., Coker M., Coker C., Egemen A., Erszz B.** Comparison of growth, serum prealbumin, transferrin, IgG and amino acids of term infants fed breast milk or formula.// *Turk J Pediatr.* – 1997, Apr -Jun.- V.39.- N.2.- P.195-202.
139. **Madtes D.K., Rains E.W., Sakarinassen K.S.** et al. Induction of transforming growth factor-alpha in activated human alveolar macrophages.// *Cell.* – 1988. – V.53.- N.2.- P.285-293
140. **Martin-Calama Valero J., Villar Villanuela A., Orive Iglesias I., Prieto Joanin M.J.** et al. Current trends in breast feeding in Valladolid (Spanish).-// *Anales Espanols de Pediatria.*-1985.-V.22.-N.5.-P.371-377.
141. **Ramsay I, Kaur S, Krassas G.** Thyrotoxicosis in pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs combined with T4 //*din.Endocrinol.*-1983.-N.18.-P.73-85.
142. **Reinhardt W., Kohl S., Hollmann D.** et al. Efficacy and safety of iodine in the postpartum period in an area of mild iodine deficiency.//*Eur.J. Med. Res.*- 1998.- 3, №4.-P.203-210.
143. Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness.- Geneva, 1996. - (WHO/NUT/96.13).
144. Review of findings from 7-country Study in Africa on levels of salt iodization in relation to iodine deficiency disorders, including iodine - induced hyperthyroidism. -Geneva, 1998.-(WHO/Afro/NUT/97.2 - WHO/NUT/ 97.5).

145. **Rezig K.,Diar N.** et al. Goire et grossesse: une cause d'intubation difficile previsible //Ann. Fr. Anesth. Reanim.-2001.-20,№7.-P.639-642.
146. **Reznikoff-Etievant M.F.,Cayol V.,Zou G.M.,** et al. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention //Hum.Reprod.-1999.-14,№8.- P. 2106-2109.
147. **Rink T., Weig C., Schroth H.J.** et al. Hyperthyroidism in a premature infant due to transplacental passage of maternal thyrotropin receptor antibodies // Nuklearmedizin.-1999.-38,№5.-P.156-159.
148. **Roti E., Emerson C.H.** Clinical review 29: postpartum thyroiditis //J.Clin. Endocrinol.Metab.-1992.- V.74. - P.3-5.
149. **Roti E., Gardini E., Minelli R.** et al. Effects of single and multiple daily doses of methimazole on serum thyroid hormone concentrations in hypert-hyroid patients//Ann.Intern.Med.-1989.-V.111.-P.181-182.
150. **Rushworth F.H., Backos M., Rai R.** et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies //Hum. Reprod.-2000.-15,№7. -P.1637-1639.
151. Safe use of iodized oil to prevent iodine deficiency in pregnant women.A statement by the World Health Organization //Bull.World Health Organ.-1996.-74,№1.-P.3.
152. **Sakaguchi N., Yoshimura M., Nishikawa M.** et al. Maternal thyroid function in multiple pregnancy: the variable thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin //Horm.Metab.Res.-1998.-30,№11.-P.689-693.
153. **Sax B., Kirsch C.M.** Pregnancy and hyperthyroidism //Z.Geburtshilfe.Neonatol.-1999.-203,№1.-P.29-35.
154. **Senoo J., Morikawa H., Mochizuki M., Ueda Y.** Maternal nutritional states and serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) concentrations in normal and abnormal pregnancy //Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.-1994. - 70, №6. - P.597-608.
155. **Shelton A.J.,Harger J.S., Dorman J.S.** et al. Association between familial autoimmune diseases and recurrent spontaneous abortions //Am. J. Reprod. Immunol.-1994.-32,№2.- P.82-87.
156. **Singh A., Dantas Z.N., Stone S.C., Asch RH.** Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical

pregnancies // *Fertility and Sterility*.-1995.-63,№2.-P.277-281.

157. **Smit B.J., Kok J.H., Vulsma T.** et al. Newologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function // *Acta Paediatr.* - 2000. - 89, №3. - P.291-295.

158. **Smyth P.P.** Variation in iodine handling during normal pregnancy // *Thyroid*.-1999.-9,№7.-P.637-642.

159. **Stagnaro-Green A., Roman S.H., Cabin R.H.** et al. A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1992.-V.74.-P.645-653.

160. **Tajtakova M., Capova J., Bires J.** et al. Thyroid volume, urinary and milk iodine in mother after delivery and their newborns in iodine-replete country // *Endocr. Regul.* - 1999. - 33, №1. -P.9-15.

161. **Thomas R., Reid R.L.** Thyroid Disease and Reproductive Dysfunction: A Review // *Obstet. Gynecol.* - 1987. - V.70. - P.789-798.

162. **Ting M.K., Hsu B.R., Huang Y.Y.** et al. Recurrent fetal thyrotoxicosis in a woman with Graves' disease: case report // *Chang. Keng. I. Hsueh. Tsa. Chin.*-1999.- 22, №3. - P.492-497.

163. **Toft A.D.** Thyroxin therapy // *N. Engl. J. Med.*-1994. - V.331. - P.174-180.

164. **Trimachi F., Lo Presti V.P., Vermiglio F.** Iodine deficiency and pregnancy // *Ann. Ist Super. Sanita.* -1998. - 34, №3. - P.315-319.

165. **Vargas M.T., Briones-Urbina R., Gladman D.** et al. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1988. - V.67. - P.327-333.

166. **Vermiglio F., Lo Presti V.P., Castagna M.G.** et al. Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders // *Thyroid.* - 1999. - 9, №1. -P. 19-24.

167. **Vermiglio F., Lo Presti V.P., Scaffidi Argentina G.** et al. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders // *Clin. Endocrinol.* -1995. - 42, №4. - P.409-415.

168. **Verster A.** Iodine deficiency. What it is and how to prevent it/WHO. -Alexandria, Egypt, 1994.-P.19.

169. **Vigneri R., Pezzino V., Sguatrito S . et al.** // Elimination of Iodine Deficiency Disorders (IDD) in Central and the Baltic States /F.Delange, A.Robertson, E. McLoughney, G.Gerasimov. - Geneva:WHO,1998.-P.67. (WHO/Ewo /NUT 98.1)

170. **Vitti P., Rago T., Barbesino G., Chiovato L.** Thyroiditis: clinical aspects and diagnostic imaging //Rays.-1999.-24, №2. - P.301-310.

171. **Voipe R** Immunological aspects of thyroid disease //Tringle. - 1984. - V.23. -P.95-109.

172. **Walfish P.G., Meyerson J., Provias J.P.** et al. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada //J. Endocrinol. Invest.-1992.-V.15.-P.265-272.

173. **Walker R.P., Lawrence A.M., Paloyan E.** Nodular disease during pregnancy //Surg. Clin. North. Am. - 1995. - 75, №1. - P.53-58.

174. **Wallace C., Couch R., Ginsberg J.** Fetal thyrotoxicosis and recommendations for predictive diagnosis and treatment //Thyroid. -1995.- N5.- P.125-128.

175. **Ward L.S., Kunii I.S., de Barros Maciel R.M.** Thyroid stimulating hormone levels in cord blood are not influenced by non-thyroidal mothers' diseases //Sao Paulo Med J.-2000.-118,№5.-P.144-147.

176. **Wasserstrum N., Anania C.A.** Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement //din. Endocrine!. - 1995. - 42, №4. - P.353-358.

177. **Weeke J., Dybkjaer L., Granite K.** et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free thyronines during normal pregnancy //Acta Endocrinologica (Copenhagen). - 1982.-V.101. - P.531-537.

178. **Weissel M.** Post partum thyroiditis: is early detection of risk patients during pregnancy worthwhile? //Acta. Med. Austriaca.-1997.-24,№4.- P.154-156.

179. WHO: Indicators for Assessing Iodine Deficiency Disorders and their Control Programmes: Report of a Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation, September, 1993- Geneva, 1993 BO3, 1993.

180. WHO; Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination.-Geneva.2001 BO3.-2001.

181. **Wiersinga W.M., Corssmit E.P.** et al. Timely recognition and treatment of hypothyroidism in pregnant women: benefit for the child //Net. Tijdschr. Geneeskd. -2001.-145,№15.-P.713-716.

182. **Wilson R., Ling H., MacLean M.A.** et al. Thyroid anti-body titer and avidity in patients with recurrent mis-carriage //Fertil. Steril. - 1999. -71,№3.-P.558-561.

183. **Wolff J.** Physiology and pharmacology of iodized oil in goiter prophylaxis//Medicine.-2001.-80,№1.-P.20-36.

184. **Wutke H.** Die Blande Struma in der Schwangerschaft //Therapiewoche. -1981.-V.31.-S. 1594-1600.

185. **Yamamoto T., Ammo N., Tanizawa O.** et al. Longitudi-nal study of serum thyroid hormones, chorionic gona-dotrophin and thyrotrophin during and after normal pregnancy//Clin.Endocrinol.-1979.-V.10.-P.459-468.

186. **Zimmennan D.** Fetal and neonatal hyperthyroidism //Thyroid.-1999.-9,№ 7.-P.727-733.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
Глава I. Особенности течения беременности, родов у женщин с болезнями щитовидной железы	6
Современные представления о йододефицитных заболеваниях, их медицинские и социально-экономические последствия	6
Особенности беременности и родов у женщин с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и превентивная коррекция гестационных нарушений.	23
Влияние функции ЩЖ на фетоплацентарную систему беременных в условиях йододефицита	38
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования	41
Общеклинический и акушерский методы исследования	41
Специальные методы исследования	43
ГЛАВА III. Клиническая характеристика обследованных беременных	49
ГЛАВА IV. Результаты исследования	60
Течение беременности и родов у женщин с заболеваниями щитовидной железы	60
Исследование содержания тиреоидных гормонов (ТТГ, Т ₃ своб, Т ₄ своб)	63
Гормональная функция фето-плацентарного комплекса у беременных в обследованных группах.	65
Исследование гуморального звена иммунитета у беременных женщин с патологией щитовидной железы	72
Определение цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с заболеваниями щитовидной железы	75
Определение антифосфолипидных антител (АФА) в сыворотке крови у беременных женщин с заболеванием щитовидной железы.	78

Определение антител к ХГЧ в сыворотке крови у беременных с заболеванием ЩЖ	83
Ультразвуковое исследование щитовидной железы во время беременности	87
Ультразвуковое исследование плаценты	88
Допплерометрические исследования обследованных женщин	89
Глава V. Перинатальные исходы у обследованных женщин с заболеваниями щитовидной железы	93
ГЛАВА VI. Профилактика и лечение беременных и родильниц с патологией щитовидной железы	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

Ш.Ш.РАДЖАБОВА , Н.С.-М. ОМАРОВ.

**«Беременность и заболевания
щитовидной железы»**

Технический редактор – Гайдаров Г. М.

Корректор – Хашаева Т.Х.-М.

Подписано к печати 27.09.05

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ л – 8,5

Заказ № 125 Тираж 500 экз

Отпечатано в Типографии «Радуга-1»
г. Магачкала, ул. Коркмасова 11 а