

© Ю. С. Ловкова, В. В. Потин,
Н. Н. Ткаченко, Е. В. Шелаева,
Т. Т. Мусаева

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

Влияние диффузного токсического зоба на течение и исход беременности

УДК:616.441-006:618.2-06

■ Изучены особенности течения беременности, родов и состояния щитовидной железы новорожденных у 58 женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Во время беременности больные получали тиреостатические препараты, производные тиоурацила и имидазола. Обследование включало определение в крови беременных женщин и в пуповинной крови свободного тироксина, ТТГ, аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе. Группы сопоставления состояли из 58 женщин без патологии щитовидной железы и 111 женщин с аутоиммунным тиреоидитом. При ДТЗ чаще наблюдался гестоз, хроническая плацентарная недостаточность, несвоевременное излитие околоплодных вод, гипотрофия и гипоксия плода. У 17% новорожденных от матерей с ДТЗ имеется субклинический тиреотоксикоз и почти у 54% — субклинический гипотиреоз, связанный с трансплацентарным переходом тиреостатических препаратов.

■ **Ключевые слова:** беременность; диффузный токсический зоб; новорожденные.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) является органическим аутоиммунным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит выработка аутоантител к рецептору ТТГ, которые не блокируют, а, напротив, стимулируют функцию щитовидной железы. Частота выявления ДТЗ во время беременности колеблется в широких пределах: от 0,05% до 3% [6, 8, 13, 18, 24]. Частота встречаемости ДТЗ во время беременности требует уточнения, так как клинику тиреотоксикоза могут давать другие патологические состояния, например, гестационный тиреотоксикоз, деструктивный тиреотоксикоз при аутоиммунном тиреоидите, узловой токсический зоб, трофобластическая болезнь [12, 1, 5, 11].

Неустранный тиреотоксикоз оказывает неблагоприятное действие на течение беременности (угроза невынашивания, гестоз), родов (преждевременное излитие околоплодных вод, стремительные роды) [6, 9, 10, 3, 20, 21]. Известно негативное влияние ДТЗ на состояние плода и новорожденного [2, 6, 9, 3, 21]: отмечаются задержка внутриутробного развития плода [14], мертворождение, внутриутробный и врожденный тиреотоксикоз. Изредка возникает риск врожденного гипотиреоза, связанного с циркуляцией ТТГ-блокирующих антител [2, 6, 3, 21]. Аутоантитела к рецептору ТТГ проникают через плацентарный барьер и у 2–3% больных могут вызывать внутриутробный и врожденный тиреотоксикоз [12, 2]. Действительная частота врожденного тиреотоксикоза, включая его субклинические формы, неизвестна, т.к. большинство женщин с ДТЗ во время беременности получают проникающие через плацентарный барьер тиреостатические препараты, и имеются определенные трудности в дифференциальной диагностике врожденного субклинического гипотиреоза и физиологического гипертиреоза новорожденных. В обоих случаях имеется повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, тогда как свободный тироксин (своб. Т4) при субклиническом гипотиреозе имеет тенденцию к снижению, а при гипертиреозе новорожденных — к повышению. Причиной гиперплазии и гиперфункции щитовидной железы плода и новорожденного, офтальмопатии, иногда претибиальной микседемы являются аутоантитела к рецептору ТТГ матери, проникающие через плацентарный барьер. Неонатальный тиреотоксикоз продолжается в течение 2–6 месяцев и, как правило, проходит самостоятельно вместе с исчезновением из циркуляции ребенка материнских антител. Антенатальный тиреотоксикоз можно заподозрить по задержке внутриутробного развития, тахикардии, увеличению щитовидной железы плода. Для подтверждения диагноза в пуповинной крови определяют содержание тиреоидных гормонов, ТТГ и рассчитывают коэффициент ТТГ/св. Т4 [8].

Существуют различные методики устранения тиреотоксикоза во время беременности тиреостатическими препаратами. Йодид калия в качестве самостоятельного метода лечения для устранения тиреотоксикоза не используется. Его применение во

время беременности может привести к транзиторному гипотиреозу плода и новорожденного [12, 4, 2, 8]. Обычно при беременности используют производные имидазола (мерказолил — МКИ) или тиоурацила (пропилтиоурацил — ПТУ). Считается [2, 7, 16, 19, 15], что ПТУ практически не проникает через плаценту к плоду. Имеются отдельные описания нарушения развития плода (нарушение волосяного покрова головы, атрезия хоан) на фоне приема тиреостатических препаратов [12, 23, 17, 24], однако убедительных данных о тератогенном действии МКИ и ПТУ не получено [17, 22]. Для устранения тиреотоксикоза во время беременности начальные дозы МКИ колеблются от 15 мг до 30 мг в сутки, ПТУ — от 150 мг до 300 мг в сутки. После устранения тиреотоксикоза дозы препаратов уменьшают (МКИ до 5–10 мг в сутки, ПТУ до 50–100 мг в сутки) или полностью отменяют. Некоторые авторы [2, 5] после устранения тиреотоксикоза анти-тиреоидными препаратами рекомендуют проведение субтотальной резекции щитовидной железы во II триместре беременности с последующим назначением тиреоидных гормонов для профилактики транзиторного или стойкого гипотиреоза. Схема «блокада–замещение», предусматривающая использование больших доз тиреостатических препаратов с одновременным назначением тироксина, во время беременности не используется, так как тироксин, в отличие от тиреостатиков, практически не проникает через плацентарный барьер, что несет риск формирования зоба и гипотиреоза у плода [12, 4, 5, 6, 9, 8, 10]. Влияние тиреостатических препаратов на размеры и функциональное состояние щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ изучено недостаточно.

Цель исследования состояла в определении влияния ДТЗ на течение беременности, родов и на объем и функциональное состояние щитовидной железы новорожденных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 58 беременных женщин с ДТЗ. Возраст больных варьировал от 19 до 37 лет и в среднем составил $27,3 \pm 0,5$ года. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких недель до 7 лет. Офтальмопатия I–II степени имела у 15 больных. У 42 женщин диагноз ДТЗ был установлен до беременности, из них у 20 женщин беременность наступила на фоне приема тиреостатических препаратов, у 22 — в период с 7-й по 30-ю неделю беременности произошел рецидив тиреотоксикоза после ремиссии ДТЗ к моменту наступления беременности после консервативной терапии (от 1 года до 3 лет). У 16 женщин диагноз ДТЗ установлен во время беременности. Во всех случаях дебют заболевания пришелся на I

триместр беременности. Диагноз ДТЗ устанавливался на основании характерной клинической картины, данных объективного осмотра, характерной эхографической картины щитовидной железы и повышенного содержания свободного тироксина и аутоантител к рецептору ТТГ в крови больных. Средний объем щитовидной железы больных составлял $27,9 \pm 2,0$ см³.

У 37 беременных женщин ДТЗ сочетался с аутоиммунным тиреоидитом. Все женщины с ДТЗ во время беременности получали тиреостатические препараты: 33 больных принимали МКИ и 25 — ПТУ. Начальная доза МКИ составляла 20 мг/сутки, «поддерживающая» — 5–10 мг/сутки. Начальная доза ПТУ составляла 100–200 мг/сутки, «поддерживающая» — 50 мг/сутки. Начало применения тиреостатических препаратов у 42 больных пришлось на I триместр беременности, у 11 больных — на II триместр беременности. У 5 женщин с ДТЗ терапия анти-тиреоидными препаратами была начата в III триместре беременности. У 44 женщин применение тиреостатических препаратов в «поддерживающей» дозе сохранялось вплоть до родоразрешения. Отмена терапии на более ранних сроках у этих больных несла риск рецидива тиреотоксикоза перед родами в связи с наличием в крови высокого уровня аутоантител к рецептору ТТГ. Функциональное состояние щитовидной железы больных до начала и во время применения тиреостатических препаратов оценивали по содержанию своб. Т4, свободного трийодтиронина (своб. Т3) и ТТГ в крови.

В группы сопоставления были включены 58 беременных женщин без патологии щитовидной железы (группа I) и 111 беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом (группа II).

Группу I составили 58 беременных женщин без патологии щитовидной железы. Возраст женщин данной группы варьировал от 20 до 39 лет и в среднем составил $28,7 \pm 0,6$ года. Все беременные женщины этой группы получали йодид калия в дозе 200 мкг в сутки. Обследовано 58 новорожденных от матерей данной группы. Средний срок родов составил $39,2 \pm 0,7$ недель. Средняя масса тела новорожденных в этой группе составила $3380,1 \pm 59,5$ г, средняя длина тела — $50,9 \pm 0,3$ см.

В группу II были включены 111 беременных женщин с аутоиммунным тиреоидитом. У 65 из них данная патология выявлена до беременности, у 46 — при настоящей беременности. До беременности 47 женщин с аутоиммунным тиреоидитом получали несупрессивные дозы тироксина. Диагноз аутоиммунного тиреоидита устанавливался на основании пальпаторных данных, характерной эхографической картины щитовидной железы и повышенного содержания анти-тиреоидных ау-

тоантител в крови. При выявлении аутоиммунного тиреоидита больным назначали тироксин в дозе от 50 мкг в сутки до 175 мкг в сутки в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. Возраст больных колебался от 20 до 40 лет и в среднем составил $29,9 \pm 0,5$ года. Средний срок родоразрешения у больных аутоиммунным тиреоидитом составил $38,5 \pm 0,2$ недели. Родилось 105 детей от матерей данной группы. Средняя масса тела новорожденных составила $3359,4 \pm 48,8$ г. Длина тела составила $52,1 \pm 0,2$ см.

Содержание в крови больных и пуповинной крови своб. Т3, своб. Т4, ТТГ и аутоантител к тиреопероксидазе (аутоантител к ТПО) определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия), антител к рецептору ТТГ иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «DRG diagnostics» (Германия). Для оценки функционального состояния щитовидной железы новорожденного определяли уровень своб. Т4 и ТТГ в пуповинной крови и высчитывали коэффициент ТТГ/своб. Т4. У здоровых женщин среднее содержание в пуповинной крови свободного тироксина составило $12,5 \pm 0,6$ пмоль/л, ТТГ — $6,4 \pm 0,9$ мМЕ/л. Коэффициент ТТГ/своб. Т4 колебался при $p=0,001$ от 0,27 до 0,72.

Эхографию щитовидной железы новорожденного проводили на 4–7-й день жизни с использованием мультисекторного датчика (частота 6,9 МГц) на аппарате Voluson 730, Expert GE. Измерение долей щитовидной железы проводили при продольном и по-

перечном сканировании. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J. Brunn [21]. Средний размер щитовидной железы новорожденных от матерей без патологии щитовидной железы составил $0,57 \pm 0,03$ см³. Пределы колебаний этого показателя при $p=0,001$ варьировали от 0,47 см³ до 0,71 см³.

Полученные результаты обрабатывали с помощью стандартной программы SPSS (версия 6.0) на персональном компьютере методом вариационной статистики. Проверку гипотезы о равенстве двух средних проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Частота осложнений беременности и родов у обследованных женщин представлена в таблицах 1 и 2.

У больных ДТЗ по сравнению с группами сопоставления достоверно чаще выявлялись такие осложнения беременности, как угроза прерывания, гестоз, с высокой частотой диагностировались плацентарная недостаточность и гипотрофия плода (табл. 1).

Наиболее частыми осложнениями родов у женщин с ДТЗ были преждевременные роды, несвоевременное излитие околоплодных вод, гипоксия плода (табл. 2). Частота аномалии родовой деятельности превышала этот показатель в группах сопоставления, однако это различие не было статистически достоверным.

Таблица 1

Осложнения беременности у обследованных женщин

Осложнения	Женщины с ДТЗ		Женщины с ДТЗ в сочетании с АИГ		Группа сопоставления I		Группа сопоставления II	
	(n = 58)		(n = 37)		(n = 58)		(n = 111)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ранний токсикоз	10	$17,2 \pm 4,9$	6	$16,2 \pm 6,1$	1	$1,7 \pm 1,7$	8	$7,2 \pm 2,5$
Угроза прерывания	37	$63,8 \pm 6,3^{**}$	22	$59,5 \pm 8,1$	23	$40,0 \pm 6,5$	81	$73,0 \pm 4,1^{***}$
Самопроизвольный выкидыш	1	$1,7 \pm 1,7$	0	–	0	–	2	$1,8 \pm 1,3$
Неразвивающаяся беременность	1	$1,7 \pm 1,7$	0	–	1	$1,7 \pm 1,7$	4	$3,6 \pm 1,7$
Анемия беременных	3	$5,2 \pm 2,9$	4	$10,8 \pm 5,1$	7	$12,1 \pm 4,3$	11	$9,9 \pm 2,8$
Хр. плацентарная недостаточность	8	$13,8 \pm 4,5^{**}$	3	$8,1 \pm 4,5^*$	0	–	4	$3,6 \pm 1,7^*$
Гестоз	42	$72,4 \pm 5,9^{**\wedge\wedge}$	22	$59,5 \pm 8,1$	28	$48,3 \pm 4,5$	55	$49,5 \pm 7,8$
Многоводие	2	$3,4 \pm 2,4$	1	$2,7 \pm 2,7$	3	$5,2 \pm 2,9$	7	$6,3 \pm 2,3$
Гипотрофия плода	13	$22,4 \pm 5,5^{***\wedge\wedge}$	7	$18,9 \pm 6,4^{\wedge}$	1	$1,7 \pm 1,7$	5	$4,5 \pm 2,0$
Урогенитальная инфекция	12	$20,7 \pm 5,3$	6	$10,3 \pm 3,9$	20	$34,5 \pm 6,3$	46	$41,4 \pm 4,7$

* — $p < 0,05$ по сравнению с группой сопоставления I, ** $p < 0,01$ по сравнению с группой сопоставления I, *** $p < 0,001$ по сравнению с группой сопоставления I, $\wedge p < 0,05$ по сравнению с группой сопоставления II, $\wedge\wedge p < 0,01$ по сравнению с группой сопоставления II

Таблица 2

Течение родов у обследованных женщин

Осложнения	Женщины с ДТЗ		Женщины с ДТЗ в сочетании с АИТ		Группа сопоставления I		Группа сопоставления II	
	(n = 58)		(n = 37)		(n = 58)		(n = 105)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Преждевременные роды	7	12,1±4,3*	6	16,2±6,1*	1	1,8±1,8	6	5,7±2,3
Несвоевременное излитие вод	27	46,6±6,6***^^^	20	54,1±8,2***^^^	7	12,3±4,4	24	22,9±4,1*
Аномалия родовой деятельности	7	12,1±4,3	4	10,8±5,1	2	3,5±2,5	11	10,5±2,9
• слабость род. деят.	6	10,3±3,4	3	8,1±4,5	2	3,5±2,5	10	9,5±2,9
• быстрые роды	1	1,7±1,7	1	2,7±2,7	0	–	1	0,9±0,9
Гипоксия плода	6	10,3±3,4*	5	13,5±5,6*	0	–	4	3,8±1,9*
Кровотечение в послеродовом периоде	0	–	0	–	1	1,8±1,8	3	2,5±1,5
Кесарево сечение	13	22,4±5,5*	7	18,9±6,4	4	7,0±3,4	12	11,4±2,4
• плановое	7	12,1±4,3	4	10,8±5,1	3	5,3±3,0	6	5,7±2,3
• экстренное	6	10,3±3,4	3	8,1±4,5	1	1,8±1,8	6	5,7±2,3
Выходные акушерские щипцы	0	–	0	–	0	–	3	2,5±1,5
Ручное отделение плаценты	1	1,7±1,7	0	–	5	8,8±3,8	8	7,6±2,6

*p<0,05 по сравнению с группой сопоставления I, ***p<0,001 по сравнению с группой сопоставления I, ^^p<0,01 по сравнению с группой сопоставления II

Таблица 3

Осложнения беременности у больных с ДТЗ в зависимости от уровня антител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в пуповинной крови

Осложнения	Аутоантитела к рецептору ТТГ ≥ 5,0 МЕ/л		Аутоантитела к рецептору ТТГ < 5,0 МЕ/л		Аутоантитела к ТПО ≥ 200 МЕ/мл		Аутоантитела к ТПО < 200МЕ/мл	
	(n – 19)		(n – 39)		(n – 18)		(n – 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранний токсикоз	7	36,8±11,0*	3	7,7±4,3	6	33,3±11,1	4	10,0±4,7
Угроза прерывания	17	89,5±7,0***	20	51,3±8,0	16	88,9±7,4^^^	21	52,5±11,7
Самопроизвольный выкидыш	1	5,3±5,1	0	–	1	5,6±5,4	0	–
Неразвивающаяся беременность	1	5,3±5,1	0	–	0	–	1	2,5±2,5
Анемия беременных	1	5,3±5,1	2	5,1±3,5	2	11,1±7,4	1	2,5±2,5
Хр. плацентарная недостаточность	5	26,3±10,1	3	7,7±4,3	4	22,2±9,8	4	10,0±4,7
Гестоз	18	94,7±5,1***	25	64,1±7,7	17	94,4±5,4^^^	25	62,5±11,4
Многоводие	1	5,3±5,1	1	2,6±2,5	1	5,6±5,4	1	2,5±2,5
Гипотрофия плода	9	47,4±11,5**	4	10,3±4,9	4	22,2±9,8	9	22,5±6,6
Урогенитальная инфекция	8	42,1±11,3	4	10,3±4,9	5	27,8±10,6	7	17,5±6,0

* — отличие в группе с аутоантителами к рецептору ТТГ при p<0,05, ** отличие в группе с аутоантителами к рецептору ТТГ при p<0,01, *** отличие в группе с аутоантителами к рецептору ТТГ при p<0,001, ^^ отличие в группе с аутоантителами к ТПО при p<0,001

Частота оперативного родоразрешения достоверно отличалась от данного показателя в группах сопоставления. Показаниями к операции кесарева сечения были: гестоз тяжелой степени с отсутствием эффекта от проводимой терапии, слабость родовой деятельности, начавшаяся гипоксия плода, крупные размеры плода с признаками диабетической фетопатии у женщины с гестационным диабетом, а также симфизит с расхождением костей лонного сочленения.

При аутоиммунном тиреоидите частота осложнений беременности не зависела от содержания своб. Т4 и ТТГ в крови больных, но была прямо связана с титром аутоантител к ТПО. У беремен-

ных с ДТЗ также отмечена связь между частотой осложнений беременности и уровнем аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в пуповинной крови (табл. 3). Наиболее частыми осложнениями беременности у этих больных были ранний токсикоз, угроза прерывания, гестоз, гипотрофия плода.

Осложнения беременности у больных с ДТЗ в зависимости от уровня антител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в пуповинной крови

Срок родоразрешения в группе женщин с ДТЗ варьировал от 34 до 41 недели и в среднем со-

Таблица 4

Особенности течения родов у больных ДТЗ в зависимости от уровня аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в пуповинной крови

Осложнения	Аутоантитела к рецептору ТТГ $\geq 5,0$ МЕ/л (n – 19)		Аутоантитела к рецептору ТТГ $< 5,0$ МЕ/л (n – 39)		Аутоантитела к ТПО ≥ 200 МЕ/мл (n – 18)		Аутоантитела к ТПО < 200 МЕ/мл (n – 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Преждевременные роды	4	21,1±9,4	3	7,7±4,3	3	16,7±8,8	4	10,0±4,7
Несвоевременное излитие вод	10	52,6±11,5	17	43,6±7,9	10	55,5±11,7	17	42,5±7,8
Аномалия родовой деятельности	4	21,1±9,4	3	7,7±4,3	4	22,2±9,8	3	7,3±4,2
• слабость родовой деятельности	4	21,1±9,4	2	5,1±3,5	3	16,7±8,8	3	7,5±4,2
• быстрые роды	0	–	1	2,6±2,5	1	5,6±5,4	0	–
Гипоксия плода	4	21,1±9,4	2	5,1±3,5	2	11,1±7,2	4	10,0±4,7
Кровотечение в послерод. периоде	0	–	0	–	0	–	0	–
Кесарево сечение	7	36,8±11,1	6	15,4±5,8	5	27,7±10,5	7	17,5±8,9
• плановое	4	21,1±9,4	3	7,7±4,3	3	16,7±8,8	3	7,5±4,2
• экстренное	3	15,8±8,4	3	7,7±4,3	2	11,1±7,4	4	10,0±4,7
Выходные акушерские шипцы	0	–	0	–	0	–	0	–
Ручное отделение плаценты	0	–	1	2,6±2,5	0	–	1	2,5±2,5

ставил $38,5 \pm 0,2$ недели, что заметно не отличалось от показателя в группе сопоставления I ($39,2 \pm 0,7$ недель), и в группе сопоставления II ($38,5 \pm 0,2$ недели).

У 50 женщин с ДТЗ во время беременности определялись аутоантитела к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе. Было отмечено снижение их уровня ко времени родоразрешения (рис. 1 и 2).

От матерей с ДТЗ родилось 59 живых детей (одна двойня). Средняя масса тела доношенных новорожденных от матерей с ДТЗ ($n=52$) ($3297,7 \pm 55,7$ г) достоверно не отличалась от показателя в группе сравнения ($3404,1 \pm 66,6$ г).

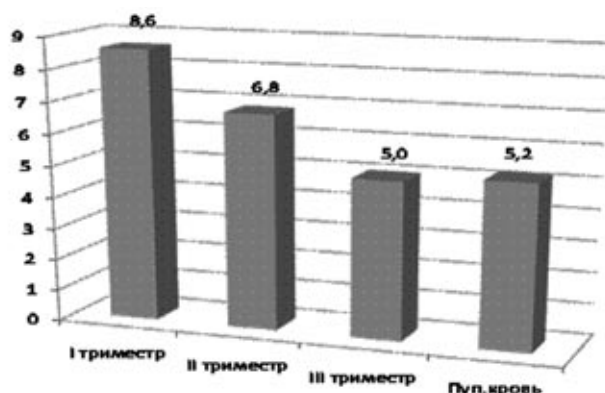


Рис. 1. Уровень аутоантител к рецептору ТТГ в крови больных ДТЗ в течение беременности (МЕ/л)

Гипотрофия имелась у 6 детей, у матерей которых во время беременности диагностирована хроническая плацентарная недостаточность, однако связи гипотрофии плода с функциональным состоянием щитовидной железы новорожденных не выявлено. Оценка по шкале Апгар в исследуемой группе (Апгар I — $7,8 \pm 0,1$ балла; Апгар II — $7,9 \pm 0,1$ балла) не имела достоверных отличий от показателей группы сопоставления I (Апгар I — $7,9 \pm 0,1$ балла; Апгар II — $8,0 \pm 0,1$ балла) и группы сопоставления II (Апгар I — $7,8 \pm 0,1$ балла; Апгар II — $7,9 \pm 0,1$ балла).

Течение родов у больных ДТЗ не зависело от уровня в пуповинной крови аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе (табл. 4).

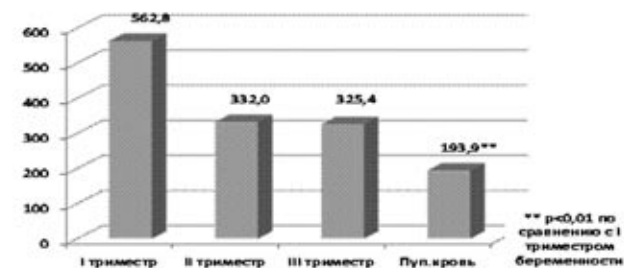


Рис. 2. Уровень аутоантител к тиреопероксидазе в крови больных ДТЗ в течение беременности (МЕ/мл)

Особенности течения родов у больных ДТЗ в зависимости от уровня аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе в пуповинной крови

Клинически выраженный врожденный тиреотоксикоз был диагностирован лишь у одного новорожденного (коэффициент ТТГ/своб. Т4 составил 0,002). Уровень аутоантител к рецептору ТТГ в пуповинной крови этого ребенка составил 36,9 МЕ/л. Субклинический тиреотоксикоз (коэффициент ТТГ/своб. Т4 менее 0,27) был выявлен у 9 новорожденных. Среднее содержание в пуповинной крови своб. Т4 составило $17,2 \pm 1,8$ пмоль/л, ТТГ — $2,2 \pm 0,6$ мМЕ/л. Врожденный тиреотоксикоз обнаруживался преимущественно у новорожденных от матерей с ДТЗ, в крови которых отмечался повышенный уровень аутоантител к рецептору ТТГ, средний уровень которого в пуповинной крови составил $21,4 \pm 6,2$ МЕ/л.

У 32 из 59 новорожденных от матерей с ДТЗ выявлен субклинический гипотиреоз (коэффициент ТТГ/своб. Т4 более 0,72). Средний уровень своб. Т4 в их крови составил $12,5 \pm 0,5$ пмоль/л, средний уровень ТТГ — $13,6 \pm 0,9$ мМЕ/л. Среднее содержание ТТГ в пуповинной крови достоверно ($p < 0,001$) превышало этот показатель в группе сравнения I ($6,4 \pm 0,9$ мМЕ/л) и группе сравнения II ($6,3 \pm 0,6$ мМЕ/л). Гипофункция щитовидной железы выявлялась преимущественно у новорожденных от матерей, принимавших тиреостатические препараты во II и III триместрах беременности ($87,5 \pm 5,8\%$). Субклинический гипотиреоз был диагностирован у 18 из 34 новорожденных ($52,9 \pm 8,5\%$), матери которых получали МКИ, и у 14 из 25 новорожденных ($56,0 \pm 9,9\%$), матери которых получали ПТУ во время беременности, что не имело достоверных отличий. Полученные результаты ставят под сомнение непроницаемость плацентарного барьера для ПТУ. Аутоантитела к рецептору ТТГ в пуповинной крови определялись у 25 из 32 новорожденных с субклиническим гипотиреозом. Повышенный уровень аутоантител к рецептору ТТГ выявлен у 14 из них (средний уровень $5,2 \pm 0,9$ МЕ/л). Неясным остается вопрос о связи врожденного субклинического гипотиреоза с трансплацентарным переходом аутоантител к рецептору ТТГ, блокирующих, а не стимулирующих щитовидную железу. Такая возможность теоретически не исключена, но маловероятна. По нашим данным, матери лишь трех новорожденных с субклиническим гипотиреозом не принимали тиреостатических препаратов в III триместре беременности.

У 17 из 59 новорожденных от матерей с ДТЗ нарушения функции щитовидной железы выявлено не было. Матери 8 детей получали МКИ,



Рис. 3. Объем щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ, аутоиммунным тиреоидитом и от женщин без патологии щитовидной железы

и 9 — ПТУ. Средний уровень ТТГ в пуповинной крови составил $7,0 \pm 0,5$ мМЕ/л, своб. Т4 $13,6 \pm 0,7$ пмоль/л, что достоверно не отличалось от показателей в группе сравнения.

УЗИ щитовидной железы выполнено 28 новорожденным от матерей с ДТЗ. Средний объем щитовидной железы доношенных новорожденных ($n=24$) от матерей данной группы ($1,82 \pm 0,19$ см³) достоверно ($p < 0,001$) превышал соответствующий показатель в группе сравнения I ($0,57 \pm 0,03$ см³) и группе сравнения II ($0,98 \pm 0,06$ см³) (рис. 3).

Частота зоба у новорожденных, матери которых получали МКИ и ПТУ достоверно не отличалась.

Объем щитовидной железы новорожденных, матери которых получали МКИ ($1,9 \pm 0,2$ см³) и ПТУ ($2,2 \pm 0,3$ см³), сколько-нибудь заметно не отличался. Лишь у четырех новорожденных объем щитовидной железы не превышал верхнюю границу физиологических колебаний ($0,71$ см³). Их матери получали МКИ (у одной женщины тиреостатическая терапия отменена в I триместре беременности, у трех — терапия МКИ начата во II триместре беременности и сохранялась до родов в «поддерживающей» дозе). Объем щитовидной железы двух недоношенных новорожденных от матерей с ДТЗ, получавших ПТУ, превышал данный показатель у новорожденных группы сравнения I и составил $6,05$ см³ и $1,01$ см³. Дебют тиреотоксикоза у этих женщин пришелся на I триместр беременности, тиреостатическая терапия продолжалась на протяжении всей беременности в связи с высоким риском рецидива тиреотоксикоза из-за повышенного уровня аутоантител к рецептору ТТГ в крови (более 15 МЕ/л). Объем щитовидной железы недоношенных новорожденных от матерей с ДТЗ, получавших во время беременности МКИ, не превышал нормальных значений. Увеличение размеров щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ может

быть связано с трансплацентарным переходом в кровотоки плода как аутоантител к рецептору ТТГ, так и тиреостатических препаратов.

Объем щитовидной железы новорожденных, матери которых получали тиреостатическую терапию в III триместре беременности, составил $1,91 \pm 0,23 \text{ см}^3$ и достоверно не отличался от этого показателя у новорожденных, матерям которых тиреостатические препараты были отменены на более ранних сроках беременности ($1,36 \pm 0,29 \text{ см}^3$).

Выявлена прямая статистически достоверная ($p < 0,05$) зависимость между объемом щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ и уровнем аутоантител к рецептору ТТГ в пуповинной крови.

В отличие от женщин с аутоиммунным тиреоидитом и без патологии щитовидной железы, беременные с ДТЗ не получали препараты йода. Поэтому увеличение объема щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ может быть связано как с трансплацентарным переходом аутоантител к рецептору ТТГ, тиреостатических препаратов, так и с относительным дефицитом йода у матери.

Выводы

При диффузном токсическом зобе беременность и роды чаще, чем при аутоиммунном тиреоидите, осложняются гестозом, хронической плацентарной недостаточностью, гипотрофией плода, несвоевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами.

У беременных с ДТЗ имеется прямая зависимость между частотой осложнений беременности и уровнем аутоантител к рецептору ТТГ и тиреопероксидазе.

У 17% новорожденных от матерей с ДТЗ выявляется гиперфункция щитовидной железы, обусловленная трансплацентарным переходом от матери к плоду аутоантител к рецептору ТТГ.

У 54% новорожденных от матерей с ДТЗ выявляется субклинический гипотиреоз, обусловленный, вероятно, трансплацентарным переходом тиреостатических препаратов, производных как имидазола, так и производных тиоурацила.

Увеличение щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ может быть связано с трансплацентарным переходом тиреостатических препаратов, аутоантител к рецептору ТТГ, а также с относительным дефицитом йода.

Литература:

1. Аржанова О.Н. Заболевания щитовидной железы и беременность // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: материалы 2-го съезда Российской ассоциации акушеров-гинекологов / ред. В.Н. Серов. — М., 1997. — С. 127–128.
2. Болезнь Грейвса и репродуктивная функция женщины / Каширова Т.В. [и др.] // Клиническая экспериментальная тиреологическая. — 2007. — Т. 3, № 2. — С. 19–25.
3. Врожденная патология у новорожденных, родившихся у матерей с диффузным токсическим зобом/Шидловская Н.В. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2008. — № 6. — С. 40–44.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000.
5. Динамическое наблюдение за беременными с диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреоидитом / Логутова Л.С. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 4. — С. 62–67.
6. Заболевания щитовидной железы и беременность / Мельниченко Г.А. [и др.] // Русский медицинский журнал. — 1999. — № 3 (87). — С. 145–150.
7. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности: диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей. — М.: МедЭкспертПресс, 2003. — 48 с.
8. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины / Потин В.В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1989. — № 1. — С. 44–48.
9. Перминова С.Г., Фадеев В.В., Конеева И.Е. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Проблемы репродукции. — 2006. — № 1. — С. 70–77.
10. Фадеев В.В., Лесникова С.В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность // Проблемы эндокринологии. — 2003. — № 2. — С. 23–31.
11. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Потин В.В. [и др.]. — СПб., 2008. — 44 с.
12. Щитовидная железа и репродукция / Айламазян Э.К. [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2008. — Т. 8, № 1. — С. 22–28.
13. Bartalena L., Pinchera A., Marcocci L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 168–199.
14. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight / Phoojaroenchanachai M. [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2001. — Vol. 54. — P. 365.
15. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism / Mototani N. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 11. — P. 3633–3636.
16. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy // Trends. Endocr. Metab. — 1998. — Vol. 9. — P. 403.
17. Karlsson F., Axelsson O., Melhus H. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 2. — P. 947–948.
18. Management of Graves' Disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring / Luton D. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90, № 11. — P. 6093–6098.

19. Mandel S., Cooper D. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86, № 6. — P. 2354–2359.
20. Masiukiewicz U. S., Burrow G. N. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment // Thyroid. — 1999. — Vol. 9, № 7. — P. 647–652.
21. Mestman J. H. Hyperthyroidism in pregnancy // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1998. — Vol. 27, № 1. — P. 127–149.
22. Methimazole and propylthiouracil equal cross the perfused human term placental lobule / Mortimer RH. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, № 9. — P. 3099–3102.
23. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole / Azizi F. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, № 9. — P. 3233–3238.
24. Wilson G. Thyroid disorders // Clin. Fam. Pract. — 2002. — Vol. 4. — P. 667–691.
25. Volumetrie der Schilddrüse mittels Real time-Sonographie / Brunn J. [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1981. — Bd. 106. — S. 1338–1340.

Статья представлена А. М. Гзгзяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE INFLUENCE OF DIFFUSE TOXIC GOITER ON THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY

Lovkova J. S., Potin V. V., Tkachenko N. N.,
Shelayeva E. V., Musaeva T. T.

■ **Summary:** We have studied peculiarities of pregnancy, delivery and neonatal thyroid status in 58 women with diffuse toxic goiter. During pregnancy patients received thyreostatic therapy (imidazole and thiouracil derivatives). Examination consisted of assessment of levels of free thyroxin, TSH, autoantibodies to TSH-receptors and autoantibodies to thyroperoxidase in the blood of pregnant women and in umbilical cord blood. The group of comparison consisted of 58 women without thyroid pathology and 111 women with autoimmune thyroiditis. In women with diffuse toxic goiter preeclampsia, chronic placental insufficiency, preterm rupture of membranes, fetal hypotrophy and hypoxia were observed more frequently. 17% of newborns of mothers with diffuse toxic goiter had subclinical hyperthyroidism and 54% of newborns — subclinical hypothyroidism, depending of transplacental pass of thyreostatic medications.

■ **Key words:** pregnancy; diffuse toxic goiter; newborns.

■ Адреса авторов для переписки

Ловкова Юлия Сергеевна — врач эндокринолог. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Потин Владимир Всеволодович — руководитель отдела эндокринологии репродукции, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Ткаченко Наталья Николаевна — Заведующая гормональной лабораторией отдела эндокринологии репродукции, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Шелаева Елизавета Валерьевна — Старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патофизиологии плода, кандидат медицинских наук. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Мусаева Тахира Тимуровна — Врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Lovkova Julia Sergeevna — Endocrinologist. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Potin Vladimir Vsevolodovich — Head of the Reproductive Endocrinology Department, Honored Scientist, Professor. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Tkachenko Natalya Nikolaevna — Head of hormone laboratory of the Reproductive Endocrinology Department, Senior Researcher, Candidate of biological science. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru

Shelayeva Elisaveta Valeryevna — Senior Researcher of laboratory Physiology and Path physiology of fetal, Candidate of medical science. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru

Musaeva Tachira Timurovna — Gynecologist, Candidate of medical science. FSBI «The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology» NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru