

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

ОБЪЕМ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ДИФFUЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

УДК: 616.441-053.3-07]:618.2-06:616.441-006.5

■ Изучено влияние диффузного токсического зоба и тиреостатических препаратов на щитовидную железу новорожденных (n-36). Увеличение размеров щитовидной железы и высокую частоту субклинических форм как врожденного тиреотоксикоза, так и гипотиреоза авторы связывают с трансплацентарным переходом от матери к плоду аутоантител к рецептору ТТГ и тиреостатических препаратов, производных имидазола и тиоурацила.

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

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, 16, 19]. Частота встречаемости ДТЗ во время беременности требует уточнения, т. к. 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, 18] и развитие плода (гипотрофия, мертворождение) [2, 6, 9, 3, 18]. 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 тиреотоксикоза и физиологического гипертиреоза новорожденных.

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 метимазола (мерказолил — МКИ) или тиоурацила (пропилтиоурацил — ПТУ). Считается [2, 7, 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, 19], однако убедительных данных о тератогенном действии МКИ и ПТУ не получено. Для устранения тиреотоксикоза во время беременности начальные дозы МКИ колеблются от 15 до 30 мг в сутки, ПТУ — от 150 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 антитиреоидными 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, т. к. 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.

Методы оценки негативного влияния аутоантител к рецептору ТТГ и тиреостатических препаратов на развитие плода практически отсутствуют. В НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН разработан ретроспективный метод определения функционального состояния щитовидной железы плода по коэффициенту ТТГ/своб.Т4 в пуповинной крови [12].

Цель исследования состояла в определении влияния ДТЗ и применения тиреостатических препаратов при беременности на объем и функциональное состояние щитовидной железы новорожденных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 35 беременных женщин с диффузным токсическим зобом. Возраст больных варьировал от 19 до 37 лет и в среднем составил $27,3 \pm 0,7$ года. У 26 женщин диагноз ДТЗ был установлен до беременности, у 9 женщин – во время беременности. Продолжительность заболевания колебалась от нескольких недель до 7 лет. Офтальмопатия I–II степени имела у 11 больных. Все женщины с ДТЗ во время беременности получали тиреостатические препараты: 19 больных принимали МКИ и 16 — ПТУ. Начальная доза МКИ составила 20 мг/сутки, «поддерживающая» — 5–10 мг/сутки. Начальная доза ПТУ составила 100–200 мг/сутки, «поддерживающая» — 50 мг/сутки. Начало применения тиреостатических препаратов у 24 больных пришлось на I триместр беременности, у 8 больных — на II триместр беременности. У 27 женщин применение тиреостатических препаратов в «поддерживающей» дозе сохранялось вплоть до родоразрешения. Функциональное состояние щитовидной железы больных до начала и во время применения тиреостатических препаратов оценивали по содержанию свободного тироксина (своб.Т4), свободного трийодтиронина (своб.Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

Содержание в крови больных и пуповинной крови своб.Т3, своб.Т4, ТТГ и антител к тиреопероксидазе (ТПО) определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия), антител к рецептору ТТГ иммуноферментным методом (фирма DRG diagnostics, Германия). Для оценки функциональ-

ного состояния щитовидной железы новорожденного определяли уровень своб.Т4 и ТТГ в пуповинной крови и высчитывали коэффициент ТТГ/своб.Т4.

Эхографию щитовидной железы новорожденного проводили на 4–7 день жизни с использованием мультиспектрального датчика (частота 6, 9 МГц) на аппарате Voluson 730, Expert GE. Измерение долей щитовидной железы проводили при продольном и поперечном сканировании. Объем щитовидной железы рассчитывали по формуле J. Brunn [20].

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 $p < 0,05$.

Группу сравнения составили 57 новорожденных от матерей без патологии щитовидной железы. Средний возраст женщин составил $26,3 \pm 0,1$ года (от 17 до 36 лет).

Результаты и обсуждение

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. Среднее содержание в пуповинной крови своб.Т4 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 $0,72$.

Течение беременности у женщин с ДТЗ осложнилось угрозой прерывания беременности — у 15 больных, гестозом — у 26, плацентарная недостаточность наблюдалась у 4, многоводие — у двух беременных. Срок родоразрешения варьировал от 34 до 41 недели и в среднем составил $38,8 \pm 0,3$ недель. Этот показатель в группе сравнения составил $39,2 \pm 0,7$ недель. Оперативное родоразрешение проведено 8 беременным с ДТЗ. Показаниями к операции 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. Родилось 36 живых детей (одна двойня). Средняя масса тела новорожденных от матерей с ДТЗ ($3166,9 \pm 89,3$ г) была достоверно ($p < 0,05$) ниже показателя в группе сравнения ($3404,1 \pm 66,6$ г). У 5 новорожденных от матерей с ДТЗ имела гипотрофия.

Клинически выраженный врожденный тиреотоксикоз был диагностирован лишь у одного но-

ворожденного. Субклинический тиреотоксикоз (коэффициент ТТГ/своб.Т4 менее 0,27) был выявлен у 7 новорожденных. Среднее содержание в пуповинной крови своб.Т4 составило $16,7 \pm 2,2$ пмоль/л, ТТГ — $1,6 \pm 0,6$ мМЕ/л (отличие от показателей в группе новорожденных от матерей без патологии щитовидной железы при $p < 0,01$). У 32 женщин с диффузным токсическим зобом во время беременности определялись аутоантитела к рецептору ТТГ. Была отмечена динамика снижения их уровня к моменту родоразрешения. Врожденный тиреотоксикоз обнаруживался преимущественно у новорожденных от матерей с ДТЗ, в крови которых отмечался повышенный уровень аутоантител к рецептору ТТГ.

У 17 из 36 новорожденных от матерей с ДТЗ выявлен субклинический гипотиреоз (коэффициент ТТГ/своб.Т4 более 0,72). Средний уровень своб.Т4 в их крови составил $11,7 \pm 0,7$ пмоль/л, средний уровень ТТГ — $13,4 \pm 1,7$ мМЕ/л. Среднее содержание ТТГ в пуповинной крови достоверно превышало этот показатель в группе сравнения ($6,4 \pm 0,9$ мМЕ/л). Гипофункция щитовидной железы выявлялась преимущественно у новорожденных от матерей, принимавших тиреостатические препараты в III триместре беременности. Субклинический гипотиреоз был диагностирован у 10 из 20 новорожденных, матери которых получали МКИ, и у 7 из 16 новорожденных, матери которых получали ПГУ во время беременности. Это ставит под сомнение непроницаемость плацентарного барьера для ПГУ. 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, мать лишь одного новорожденного с субклиническим гипотиреозом не принимала тиреостатических препаратов в III триместре беременности.

Средний объем щитовидной железы новорожденных от матерей с ДТЗ ($1,89 \pm 0,27$ см³) достоверно ($p < 0,001$) превышал соответствующий показатель в группе сравнения ($0,57 \pm 0,03$ см³). При этом объем щитовидной железы новорожденных, матери которых получали МКИ ($1,99 \pm 0,26$ см³) и ПГУ ($2,18 \pm 0,51$ см³), сколько-нибудь заметно не отличался. Лишь у трех новорожденных объем щитовидной железы не превышал верхнюю границу физиологических колебаний ($0,71$ см³). 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, достоверно не отличался от этого показателя у новорожденных, матерям которых тиреостатические препараты были отменены на более ранних сроках беременности.

Выводы

1. У четверти новорожденных от матерей с ДТЗ выявляется гиперфункция щитовидной железы, вызванная трансплацентарным переходом от матери к плоду аутоантител к рецептору ТТГ.
2. У половины новорожденных от матерей с ДТЗ имеется субклинический гипотиреоз, вероятно, связанный с переходом через плаценту тиреостатических препаратов, производных как имидазола, так и тиоурацила.
3. Увеличение щитовидной железы у большинства новорожденных от матерей с ДТЗ обусловлено трансплацентарным переходом к плоду как тиреостатических препаратов, так и аутоантител к рецептору ТТГ.

Литература

1. Аржанова О. Н. Заболевание 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 тиреология. — 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. — С. 172–188.
5. Динамическое наблюдение за беременными с диффузным токсическим зобом и аутоиммунным тиреозом / 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: Мед-ЭкспертПресс, 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. *Glinoe D.* The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy // *Trends. Endocr. Metab.* — 1998. — Vol. 9. — P. 403.
16. 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.
17. *Masiukiewicz U. S., Burrow G. N.* Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment // *Thyroid.* — 1999. — Vol. 9, № 7. — P. 647–652.
18. *Mestman J. H.* Hyperthyroidism in pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 1998. — Vol. 27, № 1 — P. 127–149.
19. *Vilson G.* Thyroid disorders // *Clin. Fam. Pract.* — 2002. — Vol. 4. — P. 667–691.
20. Volumetrie der Schilddrüse mittels Real time-Sonographie / Brunn J. [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1981. — Bd. 106. — S. 1338–1340.

THE SIZES AND FUNCTIONAL CONDITION OF THYROID GLAND OF NEWBORNS FROM WOMEN WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

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

■ **Summary:** We observed influence of diffuse toxic goiter and antithyroid therapy on thyroid gland of newborns (n-36). Enlargement of thyroid gland and high frequency of subclinical forms of congenital thyrotoxicosis and congenital hypothyroidism depends on transplacental pass of autoantibodies to TSH-receptors and thyreostatic medication (imidazole and thiouracil).

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

■ Адреса авторов для переписки

Ловкова Юлия Сергеевна — врач-эндокринолог.

E-mail: juliadoktor@rambler.ru.

Потин Владимир Всеволодович — руководитель отдела эндокринологии репродукции, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор.

Мусаева Тахира Тимуровна — врач акушер-гинеколог, к. м. н.

Ткаченко Наталья Николаевна — заведующая гормональной лабораторией отдела эндокринологии репродукции, с. н. с., к. м. н.

Шелаева Елизавета Валерьевна — с. н. с. лаборатории физиологии и патофизиологии плода, к. м. н.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская л., д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Lovkova Julia Sergeevna — Endocrinologist.

E-mail: juliadoktor@rambler.ru.

Potin Vladimir Vsevolodovich — Head of the Reproductive Endocrinology Department, Honored Scientist, Professor.

Musaeva Tachira Timurovna — Gynecologist, Candidate of medical science.

Tkachenko Natalya Nikolaevna — Head of hormone laboratory of the Reproductive Endocrinology Department, Senior Researcher, c. b. s.

Shelayeva Elisaveta Valeryevna — Senior Researcher of laboratory Physiology and Path physiology of fetal, Candidate of medical science.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.

3 Mendeleevskaya Line, 199034, St. Petersburg, Russia.

E-mail: iagmail@ott.ru.