

Таким образом, у значительного количества пациенток с синдромом поликистозных яичников выявляется скрытая гиперпролактинемия, определяемая как при базальном, так и стимулированном исследовании уровня пролактина, что требует включения в комплекс лечебных мероприятий агонистов дофамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И. и соавт. Синдром гиперандрогении у женщин. Метод. пособие. — Москва, 2003. — 42 с.

2. Ajossa S. et al. *Minerva Ginecol.* — 2004. V. 56. — № 1.

3. Barbieri R. L. *Minerva Ginecol.* — 2004. V. 56. — № 1.

4. Ben-Haroush A. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. — Reprod. Biol.*, 2004. — V. 115.

5. Cheang K. I. et al. *Reprod. Biomed.* — Online, 2004. — V. 8. — № 4.

6. Hahn S. et al. *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2004. — V. 129. — № 19.

7. Hundal R. S. *Drugs.* — 2003. — V. 63. — № 18.

8. Gambineri A. et al. *Clin. Endocrinol.* — 2004. — V. 60. — № 2.

9. Ganje M. A. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — V. 89. — № 6.

10. Maciel G. A. et al. *Fertil. Steril.* — 2004. — V. 81. № 2.

11. Pawelczyk L. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — V. 113. — № 2.

Применение метформина при лечении синдрома поликистозных яичников

А. О. ПОЗДНЯК, доцент. Кафедра эндокринологии КГМА. Главный диабетолог КГМА. Казанская государственная медицинская академия.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста (до 5-15% случаев). Основные клинические проявления заболевания характеризуются нарушениями менструальной функции по типу олигоопсоменорреи, вторичной аменорреи, в некоторых случаях — менометроррагии в результате гиперплазии эндометрия, проявлениями андрогенизации различной степени выраженности, избыточной массой тела.

В настоящее время происходит переосмысление места СПКЯ в структуре эндокринной патологии с рассмотрением его как социально-значимого заболевания, учитывая прямую связь его с метаболическими нарушениями (дислипидемией, гиперинсулинизмом, инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к глюкозе), приводящими к развитию артериальной гипертензии, абдоминально-висцеральному ожирению, раннему атеросклерозу, ишемической болезни сердца. Действительно, многочисленные эпидемиологические исследования в различных странах мира показали высокую распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста — до 3-10% в популяции (Д. Е. Шилин, 2004).

Риск развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца при гиперандрогении неопухолевого генеза в 7 раз выше, чем в общей популяции, 40% женщин с СПКЯ в возрасте свыше 40 лет имеют нарушения углеводного обмена — нарушенную толерантность к глюкозе или сахарный диабет 2-го типа (Ehrtmann D. A., 1999).

Причины развития СПКЯ достаточно многообразны: 1) избыток продукции надпочечниковых андрогенов в период адrenaрхе (гипотеза S. S. Yen, 1994). В периферических тканях надпочечниковые андрогены превращаются в эстрон, который стимулирует секрецию ЛГ и подавляет выработку ФСГ. ЛГ вызывает гиперсекрецию андрогенов в яичниках, избыток яичниковых андрогенов превращается в периферических тканях в эстрон и порочный круг замыкается; 2) избыточная масса тела в период препубертата является существенным фактором риска развития СПКЯ, так как периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани; 3) подавляющее большинство больных СПКЯ имеют гиперинсулинизм и инсулинорезистентность. Избыток инсулина стимулирует секрецию ЛГ в аденогипофизе и андрогенов в яичниках и надпочечниках; 4) избыток андрогенов может быть вызван нарушениями стероидогенеза в яичниках: повышение активности фермента 17 α -гидроксилазы, который превращает 17-гидроксипрегненолон в дегидроэпиандростерон и 17-гидроксипрогестерон в андростендион; или недостаточность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, превращающей андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол.

В некоторых случаях поликистоз яичников развивается как вторичное заболевание при патологии гипоталамо-гипофизарной системы (гипоталамический синдром с ожирением, опухоли гипоталамо-гипофизарной системы: пролактиномы или СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза), гиперандрогении надпочечникового генеза (врожденная дисфункция коры надпочечников — классическая и неклассическая формы, синдром Иценко-Кушинга, андростеромы, первичный рак коры надпочечников), синдроме гипотиреоза.

В настоящее время особое внимание исследователей привлекает роль гиперинсулинизма и инсулинорезистентности как

основных факторов развития СПКЯ. Действительно, у пациенток с СПКЯ выявляется базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия, что предполагает наличие инсулинорезистентности, причем данные изменения имеют место, как при избыточной, так и нормальной массе тела.

Согласно рекомендации Американской ассоциации клинических эндокринологов (2003), инсулинорезистентность при СПКЯ может быть установлена при наличии хотя бы 2 из 4 суррогатных признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия, гипергликемия (натощак или через 2 часа после углеводной нагрузки). В многочисленных исследованиях была выявлена прямая зависимость между уровнями инсулина и андрогенов и сделано предположение, что причиной гиперандрогении при СПКЯ может быть гиперинсулинизм. Данная гипотеза основывается на следующих фактах: обнаружены рецепторы к инсулину в овариальной ткани (Bergh C. et al., 1993); активация инсулиновых рецепторов в яичниковой ткани непосредственно стимулирует секрецию андрогенов их стромой (Nestler J. E. et al., 1998); инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) увеличивают ЛГ-стимулированный синтез андрогенов в текаклетках яичников у крыс (Cara J. F. et al., 1990); выявление инсулиновых рецепторов в гипофизе и способность инсулина стимулировать секрецию ЛГ и повышать его пульсовую амплитуду секреции (Nestler J. E., 1994; Yen S. S. et al., 1993).

Существенный интерес представляет способность инсулина стимулировать секрецию яичникового цитохрома P450c17 α , который является ключевым ферментом биосинтеза андрогенов в яичниках, обладая одновременно активностью 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Тем самым достигается высокая продукция андростендиона с последующим его преобразованием в тестостерон с помощью фермента 17 β -редуктазы. Следует отметить, что инсулинорезистентность при СПКЯ носит особый характер: она проявляет себя в отношении углеводного обмена, в то время как чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не меняется, что приводит к выраженным лабораторным и клиническим проявлениям гиперандрогении.

Таким образом, является очевидной взаимосвязь СПКЯ и метаболических нарушений (гиперинсулинизма, инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии). Поэтому СПКЯ является полноправным компонентом метаболического синдрома и должен рассматриваться с ним в едином патогенетическом ключе (Hundal R. S., 2003). Гиперинсулинизм и инсулинорезистентность при этом заболевании позволяют рассматривать его как предиабет с высоким риском развития нарушения толерантности к глюкозе, гестационного и явного диабета. Другие метаболические и биохимические проявления СПКЯ (гипертония и дислипидемия) повышают вероятность развития сердечно-сосудистой патологии.

Фертильность при СПКЯ нарушается вследствие ановуляции, нарушения имплантации яйцеклетки в эндометрий и высокой частоты спонтанных выкидышей. Все эти клинические проявления во многом связаны с гиперинсулинемией (Ben-Haroush A. et al., 2004). Синдром поликистозных яичников, вероятно, является наиболее частой эндокринопатией у женщин и самой частой причиной ановуляторного бесплодия. В основе развития овариальной



гиперандрогенемии и хронической ановуляции при СПКЯ лежит неадекватная секреция гонадотропинов, ожирение, гиперинсулинизм и инсулинорезистентность (Szilagyi A. et al., 2003). Это позволяет сделать вывод, что гиперинсулинизм и инсулинорезистентность являются центральными звеньями патогенеза СПКЯ (Cheang K. I. et al., 2004).

Таким образом, проявления СПКЯ как метаболического расстройства могут встречаться в любых возрастных группах: детстве (ускоренный пубертат вследствие активизации адренархе); подростковом периоде (гирсутизм, нарушения менструального цикла); среднем возрасте (бесплодие, нарушенная толерантность к глюкозе); пожилым в возрасте (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) (Norman R. J. et al., 2004).

Согласно консенсусу по критериям диагностики СПКЯ (Роттердам, 2003) диагноз его может быть установлен по наличию любых двух из трех следующих критериев: 1) менструальная дисфункция с ановуляцией; 2) клинические и/или биохимические проявления гиперандрогенемии; 3) наличие поликистозных яичников по данным УЗИ при исключении иных гиперандрогенных состояний. К ним относятся: идиопатический гирсутизм, неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемической гипогонадизм, вирилизующие опухоли, тотальный гиперкортицизм.

Диагноз СПКЯ возможно ставить также при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-инструментальных дуэтов: а) сочетание гиперандрогенемии с морфологическими признаками овариального поликистоза на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов циклов; б) сочетание менструальной дисфункции с УЗ-признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гиперандрогенемии (безгирсутная форма СПКЯ); в) сочетание менструальной дисфункции с гиперандрогенемией, но в отсутствие явной УЗ-картины овариального поликистоза (Д. Е. Шилин, 2004).

Необходимо помнить, что основным методом диагностики гиперандрогенемии является ее клиническое выявление путем полуклической оценки гирсутизма по шкале Ферримэна и Голлвея с учетом наличия простых угрей и андрогенной алопеции. В этих случаях лабораторное подтверждение избытка андрогенов не требуется (Д. Е. Шилин, 2004).

УЗ-признаки СПКЯ включают: увеличение объема яичников более 9 см³, уплотнение и утолщение белочной оболочки, наличие по периферии более 8 фолликулярных кист диаметром 6-10 мм, окруженных гиперэхогенной стромой, занимающей более 25% объема яичников.

Лабораторные критерии выявления СПКЯ достаточно противоречивы и не всегда позволяют провести четкую корреляцию с его клиническими признаками и дифференциальный диагноз с надпочечниковой гиперандрогенемией (в первую очередь, неклассической формой врожденной дисфункции коры надпочечников). Так, исследование уровня общего тестостерона и андростендиона при СПКЯ не всегда информативно (часто не превышают верхней границы нормы), определение 17-КС суточной мочи в настоящее время практически не проводится ввиду их невысокой диагностической ценности и неудовлетворительной воспроизводимости.

Умеренное повышение уровня надпочечниковых андрогенов — дегидроэпиандростерона сульфата и 17-оксипрогестерона может встречаться и при СПКЯ, а не только при надпочечниковой гиперандрогенемии, учитывая повышение активности цитохрома P450c17a вследствие гиперинсулинемии при СПКЯ, который обладает универсальным эффектом стимуляции синтеза андрогенов. Более информативным является расчет индекса свободного тестостерона (стократная величина общего тестостерона, деленная на уровень секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ)). У 95% пациенток СПКЯ наблюдается повышение соотношения ЛГ/ФСГ (гонадотропный индекс). Уровень этого индекса выше 2 характерен для СПКЯ и может использоваться в качестве вторичного критерия заболевания.

Классическая схема лечения СПКЯ в настоящее время включает: 1) эстроген-гестагенную терапию для устранения олигоменореи и дисфункциональных маточных кровотечений; 2) эстроген-гестагенную и антиандрогенную терапию для борьбы с гирсутизмом; 3) изменение образа жизни, физические упражнения для борьбы с ожирением; 4) снижение массы тела и кломифен цитрат для восстановления овуляции; 5) оперативное вмешательство (лапароскопическая резекция или электрокаутеризация яичников) при неэффективности консервативной терапии (Barbieri R. L., 2004).

Существенное изменение в традиционную тактику лечения больных СПКЯ внесло изучение роли гиперинсулинизма и инсулинорезистентности при этом заболевании. Это привело к новым терапевтическим технологиям с использованием сенситайзеров инсулина (в первую очередь, метформина). Метформин применяется в клинической практике лечения СПКЯ в течение 10 лет (Vélazquez E. M. et al., 1994). Многочисленными работами показан отчетливый терапевтический эффект препарата при СПКЯ, учитывая патогенетический характер проводимого лечения. При лечении СПКЯ метформин назначается в средней дозе 1500-1700 мг/сут. в течение 6-12 месяцев. Метформин (наиболее известный в России как препарат Сиофор 500/850) вызывал существенное уменьшение практически всех клинических проявлений СПКЯ: 1) улучшение менструальной функции, индукцию спонтанной и стимулированной овуляции, повышение частоты зачатия; 2) снижение частоты спонтанных выкидышей и гестационного сахарного диабета, улучшение исходов беременности при отсутствии тератогенного эффекта; 3) уменьшение гирсутизма, угревых элементов, жирной себорреи, других проявлений гиперандрогенемии; 4) снижение аппетита, массы тела, артериального давления (Hahn S. et al., 2004; Vanky E. et al., 2004; Ganie M. A. et al., 2004).

Интересно отметить, что метформин вошел в группу препаратов, использующихся при лечении гирсутизма при СПКЯ: а) ингибиторы продукции андрогенов (оральные контрацептивы, аналоги гонадолиберина); б) периферические антиандрогены (ципротерон ацетат, флутамид, финастерид, вероширон); в) сенситайзеры инсулина (метформин) (Ajossa S. et al., 2004). При сравнительном анализе эффективности метформина в дозе 1500 мг/сут. была сопоставима с известным антиандрогенным препаратом — Диане-35 (Harborne L. et al., 2003), а применение его в дозе 1000 мг/сут. оказывало такой же антиандрогенный эффект как вероширона 50 мг/сут. (Ganie M. A. et al., 2004).

Клинический эффект метформина при СПКЯ сопровождался соответствующими лабораторными изменениями: снижением уровня инсулина, ИФР-1, холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП, повышением содержания ЛПВП, снижением уровня андрогенов, ЛГ, повышением уровня СССР, ИФР-1-связывающего белка (Pawelczyk L. et al., 2004; Mansfield R. et al., 2003; Lord J. M. et al., 2003). Maciel G.A. et al., 2004 обнаружили большее снижение уровня тестостерона, свободного тестостерона и андростендиона при лечении метформином в дозе 1500 мг/сут. при лечении больных СПКЯ с нормальной массой тела, чем при ожирении, что указывает на универсальный эффект препарата в отношении редукции гиперандрогенемии в различных группах пациенток.

Все больший интерес представляет разработка комбинированных схем лечения СПКЯ, в которых метформину отводится существенная роль. Так, показано, что комбинированное применение метформина (1500-1700 мг/сут.) и кломифен цитрата (100 мг/сут.) является высокоэффективным способом индукции овуляции при СПКЯ (Barbieri R. L., 2003). Такая комбинация назначается в случае резистентности пациенток к кломифену, а также как первый этап терапии при наличии ожирения, выраженной дислипидемии, нарушения глюкозотолерантности при СПКЯ. Другой рациональной комбинацией является сочетание метформина 1500-1700 мг/сут. и антиандрогена флуамида (125-500 мг/сут.), что приводит к синергическому эффекту в отношении нормализации менструального цикла, уменьшения гирсутизма, снижения уровня тестостерона крови, уменьшения количества висцерального жира, повышения уровня ЛПВП (Gambineri A. et al., 2004). Дополнительное назначение к этим препаратам низкодозированных пероральных контрацептивов (Логест) приводило к дополнительному повышению уровня СССР, что еще больше снижало индекс свободных андрогенов (Ibanez L. et al., 2003).

Таким образом, применение метформина (Сиофора) при лечении СПКЯ является патогенетическим средством терапии, направленным на коррекцию гиперинсулинизма и инсулинорезистентности, что приводит к существенному эффекту в отношении практически всех клинических компонентов заболевания (восстановление менструального цикла, индукция овуляции, уменьшение гирсутизма) и лабораторных показателей (снижение уровня инсулина, ИФР-1, тестостерона, андростендиона, ЛГ, повышение уровня СССР, ИФР-1-связывающего белка, улучшение показателей липидного обмена).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилин Д. Е. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. — Фарматека. — 2004. — № 12.
2. Ajossa S. et al. Minerva Ginecol. — 2004. — V. 56. — № 1.
3. Barbieri R. L. Obstet. Gynecol. — 2003. — V. 101. — № 4.
4. Barbieri R. L. Minerva Ginecol. — 2004. — V. 56. — № 1.
5. Ben-Haroush A. et al. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — V. 115.
6. Cheang K. I. et al. Reprod. Biomed. Online. — 2004. — V. 8. — № 4.
7. Hahn S. et al. Dtsch. Med. Wochenschr. — 2004. — V. 129. — № 19.
8. Harborne L. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — V. 88. — № 9.

9. Hundal R. S. Drugs. — 2003. — V. 63. — № 18.
10. Gambineri A. et al. Clin. Endocrinol. — 2004. — V. 60. — № 2.
11. Ganie M. A. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — V. 89. — № 6.
12. Ibanez L. et al. Hum. Reprod. — 2003. — V. 18. — № 1.
13. Maciel G. A. et al. Fertil. Steril. — 2004. — V. 81. — № 2.
14. Mansfield R. et al. Fertil. Steril. — 2003. — V. 79. — № 4.
15. Norman R. J. et al. Med. J. Aust. — 2004. — V. 180. — № 3.
16. Pawelczyk L. et al. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — V. 113. — № 2.
17. Szilagyi A. et al. Indian J. Exp. Biol. — 2003. — V. 41. — № 7.
18. Vanky E. et al. Hum. Reprod. — 2004. — V. 19. — № 8.

Оптимальный метод йодной профилактики у беременных и кормящих женщин

ФАДЕЕВ В.В., к.м.н. МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., профессор
Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова

Йоддефицитные заболевания (ЙДЗ) являются серьезной проблемой здравоохранения во многих регионах мира. Согласно данным ВОЗ (1990 г.) 1570 млн. человек (30% населения мира) имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 500 млн людей проживает в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба. Около 20 млн человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода. Спектр ЙДЗ весьма широк, тем не менее, наиболее тяжелые из них напрямую связаны с нарушениями репродуктивной функции или развиваются перинатально: врожденные аномалии, эндемический кретинизм, неонатальный зоб, гипотиреоз, снижение фертильности. **По рекомендации ВОЗ суточная потребность взрослого составляет 150 мкг йода в день и 200 мкг йода в день для беременных.** Практически на всей территории России реальное потребление йода составляет не более 40-80 мкг в день, что соответствует как минимум умеренному дефициту йода или средней тяжести йоддефицитных состояний. **Умеренный дефицит йода наиболее четко охарактеризован как “скрытый голод”.** Действительно, распространенность клинически манифестного гипотиреоза, который является крайним проявлением йодной недостаточности, в регионах с умеренным йодным дефицитом может не превышать такую в регионах с нормальным обеспечением йодом. Тем не менее, **показатели умственного развития населения (IQ-индекс), проживающего в регионах йодной недостаточности достоверно (на 15-20%) ниже таковых в регионах без дефицита йода.** Наиболее вероятной причиной этого является неблагоприятное воздействие даже умеренного йоддефицитного состояния в период формирования центральной нервной системы, в первую очередь, во время беременности и в перинатальном периоде. Беременность является наиболее мощным фактором, потенцирующим влияние дефицита йода как на организм матери, так и плода, или, по словам D. Glinoe, является пусковым фактором йодного “обкрадывания” и приводит к состоянию относительного дефицита йода.

Беременность сопровождается воздействием комплекса специфических для этого состояния факторов, которые в сумме приводят к значительной стимуляции щитовидной железы беременной. Такими специфическими факторами являются гиперпродукция хорионического гонадотропина, эстрогенов и тироксинсвязывающего глобулина, увеличение почечного клиренса йода и изменение метаболизма тиреоидных гормонов матери в связи с активным функционированием фетоплацентарного комплекса.

Первым фактором, воздействующим преимущественно в первом триместре беременности и приводящим к транзитной стимуляции щитовидной железы, является **хорионический гонадотропин (ХГ)**. ХГ по структуре подобен тиреотропному гормону (ТТГ): гормоны имеют одинаковую по структуре α -субъединицу и специфичные β -субъединицы. Повышение уровня ХГ на 10000 МЕ/л приводит к повышению уровня свободного Т₄ на 0,6 пмоль/л и подавлению базального уровня ТТГ на 0,1 мЕд/л. **При пузырном заносе и хорионкарциноме, когда имеет место значительная гиперсекреция ХГ, часто развивается клинически выраженный и подтверждаемый лабораторно тиреотоксикоз, а после оперативного лечения этих заболеваний происходит быстрое восстановление эутиреоза.**

При нормальной беременности в первом триместре (между 8 и 14 неделями) благодаря значительному и быстрому повыше-

нию уровня ХГ происходит небольшой, но достоверный подъем уровня свободного тироксина и транзитное подавление тиреотропной активности аденогипофиза. У 18% беременных женщин в первом триместре уровень ТТГ может снижаться ниже пределов нормальных значений, что свидетельствует о значительной гиперстимуляции щитовидной железы. На протяжении второго и третьего триместра уровень ТТГ возвращается к нормальному.

Эстрогены, уровень которых прогрессивно увеличивается уже начиная с первого триместра беременности, стимулируют синтез тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и содержание последнего на 16-20 неделе беременности удваивается. Кроме того, при беременности и приеме эстрогенов происходит увеличение фракции ТСГ, который содержит большее число остатков сиаловых кислот. Поскольку повышение содержания связанных с ТСГ сиаловых кислот подавляет обратный захват из плазмы этого белка специфическими асиалогликопротеидными рецепторами гепатоцитов, при беременности ТСГ имеет большее время полужизни в плазме. Таким образом, помимо стимулирующего эффекта эстрогенов на синтез ТСГ, **важной причиной повышения уровня последнего является снижение его клиренса в связи с повышенным содержанием в ТСГ анализированных протеинов.**

Повышение уровня ТСГ, вместе с повышением объема циркулирующей плазмы, которое происходит на протяжении всей беременности вплоть до родов, приводит к некоторому **увеличению уровня общего Т₄ и снижению уровня свободного, биологически активного гормона.** Снижение уровня свободного Т₄, в свою очередь, сопровождается увеличением уровня ТТГ и дополнительной стимуляцией щитовидной железы. При достаточном количестве основного субстрата для синтеза тиреоидных гормонов, то есть йода, эти изменения легко компенсируются и уровень свободного Т₄ остается неизменным. **Общепринятым является факт, что в норме продукция Т₄ во время беременности возрастает примерно на 30-50%. У женщин, проживающих в йоддефицитной местности, во время беременности уровень свободного тироксина остается сниженным на 10-15% от такового вне беременности.** Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного трийодтиронина (Т₃) и, таким образом, повышение соотношения Т₃/Т₄.

Еще одним фактором, усугубляющим йоддефицитное состояние при беременности, является **увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению почечного клиренса йода.**

Поступающий в организм матери йод, кроме того, используется на синтез тиреоидных гормонов у плода, которые абсолютно необходимы для адекватного формирования центральной нервной системы, скелета, а фактически для обеспечения синтеза белка практически в любой клетке. Закладка щитовидной железы у плода происходит на 4-5-й неделе внутриутробного развития, на 10-12-й неделе она приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины, а к 16-17-й неделе щитовидная железа плода полностью дифференцирована и активно функционирует.

Во второй половине беременности принципиальным дополнительным фактором гиперстимуляции щитовидной железы является **изменение метаболизма тиреоидных гормонов, обусловлен-**