

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕРЕМЕННОЙ И ЕЕ ПЛОДА (обзор литературы)

Кравчун Н. А., Казаков А. В., Романова И. П., Бердиков А. Я., Бердиков И. А.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Гистологическое строение щитовидной железы (ЩЖ) является типичным для желез внутренней секреции — в ней отсутствуют выводные протоки, а каждая структурная единица (фолликул) связана с кровеносной системой. Основная физиологическая роль ЩЖ заключается в обеспечении организма тиреоидными гормонами — тироксином (T_4) и трийодтиронином (T_3), неотъемлемым структурным компонентом которых является йод. Йод поступает в организм извне с пищей и водой в виде органических и неорганических соединений, всасывается из кишечника в кровь и разносится по всему организму. До 80 % йода фиксируется в ЩЖ, где он в результате ряда метаболических процессов соединяется с тирозином и участвует в образовании T_4 , T_3 , а также реверсивного трийодтиронина (rT_3). Образовавшиеся гормоны выделяются в полость фолликула и накапливаются там в виде комплексов с тиреоглобулином [1–3].

Щитовидная железа ежедневно синтезирует около 100 мкг T_4 и лишь небольшое количество T_3 , который образуется преимущественно экстратиреоидально из T_4 под действием 5'-дейодиназы I типа (D1). 99,9 % T_4 находится в сыворотке в связанной с транспортными белками форме и только 0,03 % циркулирует в свободном виде. К транспортным белкам относятся тироксин-связывающий глобулин (ТСГ), транстиретин и альбумин. Основным транспортным белком для тиреоидных гормонов является

ТСГ, обладающий наибольшей аффинностью к ним. За счет связывания T_4 белками предотвращается его быстрое выведение из плазмы, а период полураспада увеличивается до 5–8 дней. Транскапиллярному транспорту и, таким образом, поступлению в клетки доступен только свободный T_4 . Циркулирующий в крови T_3 связан с транспортными белками на 99 %, при этом в свободной форме циркулирует 0,3 % T_3 [4].

Точкой приложения действия тиреоидных гормонов, в отличие от всех остальных, является не какой-либо один орган, а все органы и ткани организма. Они принимают участие во всех видах обмена веществ, способствуют нормальному функционированию центральной нервной системы, дифференцировке коры головного мозга, психическому развитию, совместно с половыми гормонами регулируют становление, развитие и дифференцировку репродуктивной системы, необходимы для нормального развития плода [5–8].

Уровень секреции тиреоидных гормонов определяется физиологическими потребностями и регулируется тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ). Его высвобождение контролируется, с одной стороны, гипоталамическим трипептидом тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ), а с другой стороны — уровнем свободных тиреоидных гормонов, которые по принципу отрицательной обратной связи подавляют продукцию ТТГ. Таким образом поддерживается динамиче-

ское равновесие в гипофизарно-тиреоидной системе.

Известно, что во время беременности функцию ЩЖ стимулируют три дополнительных фактора: повышение уровня хорио-

нического гонадотропина (ХГ), возрастание степени связывания гормонов ЩЖ с белками крови и недостаточное поступление йода в ЩЖ в связи с повышенной его экскрецией с мочой (рис.).



Рис. Дополнительные факторы стимуляции щитовидной железы во время беременности.

ХГ человека, продуцируемый в больших количествах плацентой во время беременности, особенно ближе к концу первого триместра, обладает структурным сходством с ТТГ (одинаковые α -субъединицы, разные β -субъединицы) и поэтому является стимулятором ЩЖ. Таким образом, именно за счет эффектов ХГ происходит некоторое увеличение продукции тиреоидных гормонов, что, в свою очередь, обуславливает подавление продукции ТТГ. По мере увеличения срока беременности происходят «зеркальные» изменения продукции этих гормонов, и уровень ТТГ приходит в норму. Не менее чем у 20% женщин в первой половине беременности определяется сниженный уровень ТТГ. В результате указанных процессов у 2% беременных развивается транзиторный гестационный гипертиреоз, требующий дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса [6, 9–13]. Начиная со второй половины беременности уровень ТТГ постепенно повышается.

При многоплодной беременности, когда

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

Во время беременности происходит увеличение продукции эстрогенов, которые оказывают стимулирующий эффект на продукцию ТСГ в печени. Кроме того, при беременности увеличивается связывание ТСГ с сиаловыми кислотами, что приводит к существенному снижению его клиренса. В результате к 18–20 неделям беременности уровень ТСГ удваивается. Это, в свою очередь, приводит к связыванию с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов. Транзиторное снижение уровня последних вызывает дополнительную стимуляцию ЩЖ со стороны ТТГ, в результате чего свободные фракции T_4 и T_3 сохраняются на нормальном уровне, тогда как уровень общих T_4 и T_3 у всех беременных женщин в норме повышен. Физиологический смысл этого феномена, возможно, заключа-

ется в том, что в организме беременной создается дополнительный резерв тиреоидных гормонов [14–16].

В первом триместре беременности под влиянием увеличенного количества эстрогенов возрастает и синтез основного тироксинсвязывающего белка — ТСГ. В этот период у каждой третьей женщины концентрация ТСГ в сыворотке превышает его обычный уровень. К моменту родов содержание ТСГ повышается уже у двоих из трех женщин. Поддержание стабильного уровня свободных гормонов в таких условиях требует уменьшения секреции ТТГ и повышения продукции тиреоидных гормонов [4].

Тем не менее, у многих беременных женщин развивается состояние относительной гипотироксинемии [17, 18].

Уже в начале беременности происходит постепенное увеличение объема почечного кровотока и гломерулярной фильтрации, что приводит к увеличению экскреции йода с мочой и обуславливает дополнительную косвенную стимуляцию ЩЖ женщины. Кроме того, повышение потребности в йоде развивается в связи с трансплацентарным переносом йода, который необходим для синтеза тиреоидных гормонов ЩЖ плода [19, 20].

Плацента принимает активное участие в метаболизме тиреоидных гормонов и в переносе этих гормонов и йода от матери к плоду. В плаценте функционируют дейодиназы, среди которых наибольшей активностью обладает 5'-дейодиназа III типа (D3), катализирующая дейодирование T₄ матери до rT₃, который в высокой концентрации содержится в амниотической жидкости. Высвобождающийся в этой реакции йод может переноситься к плоду и использоваться для синтеза его тиреоидных гормонов [21–23]. Таким образом тиреоидные гормоны беременной могут стать дополнительным источником йода для плода, что приобретает наибольшее значение в условиях йодного дефицита. Активное дейодирование тиреоидных гормонов беременной тоже обуславливает косвенную стимуляцию ее ЩЖ [24, 25].

У плода закладка ЩЖ происходит на 3–4 неделях эмбрионального развития из энто-

дермы как выпячивание стенки глотки между 1 и 2 парами жаберных карманов. Примерно в это же время из нервной пластинки происходит закладка центральной нервной системы (ЦНС): начинаются активные процессы дендритного и аксонального роста, синаптогенез, нейрональная миграция и миелинизация, которые не могут адекватно происходить без достаточного количества тиреоидных гормонов. Способность захватывать йод ЩЖ плода приобретает только с 10–12 недель беременности, а синтезировать и секретировать тиреоидные гормоны начинает только с 15 недели. Примерно к этому же времени происходит созревание гипоталамо-гипофизарной системы и в крови у плода начинает определяться ТТГ. Таким образом, почти всю первую половину беременности ЩЖ у плода еще не функционирует, а его развитие в полной мере зависит от тиреоидных гормонов беременной, продукция которых, как указывалось, в этот период в норме существенно возрастает. Даже после начала синтеза гормонов ЩЖ плода во второй половине беременности материнские гормоны своей роли не теряют. Именно этой закономерностью обусловлен тот факт, что гипотироксинемия любого генеза будет иметь наиболее неблагоприятные последствия именно на ранних сроках беременности.

Функционирование ЩЖ матери и плода регулируется, в основном, автономно. Известно, что плацента частично проницаема для тиреоидных гормонов, хотя в прошлом считалось, что тиреоидные гормоны беременной через плаценту вообще не проходят. Тем не менее, возможность развития и рождения ребенка с аплазией ЩЖ (врожденный гипотиреоз), формирование органов и систем которого происходило за счет тиреоидных гормонов беременной, опровергает это положение. При этом следует заметить, что у 90% таких детей при рождении явные клинические признаки гипотиреоза отсутствуют. Спустя несколько дней после родов уровень материнских тиреоидных гормонов в их крови прогрессивно падает, и если в максимально ранние сроки не будет начата заместительная терапия, у ребенка разовьются осложнения гипоти-

реоза [16, 17]. В экспериментальных работах было показано, что T_4 определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать ЩЖ плода.

Тем не менее, благодаря высокой активности D3 плацента не полностью проницаема для тиреоидных гормонов, что используется в клинической практике: при лечении тиреотоксикоза у беременных нет необходимости достижения его жесткой компенсации с нормализацией уровня ТТГ, что позволяет не назначать большие дозы тиреостатиков, которые потенциально могут проникать через плаценту и блокировать ЩЖ плода [24, 26–28].

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

Кроме этого, среди особенностей функционирования ЩЖ плода необходимо отметить следующие: у плода в амниотической жидкости очень много рТЗ. Вследствие повышения его секреции наблюдается резкое снижение депонирования коллоида, в результате чего возникает высокая чувствительность к блокирующему эффекту йода. Обеспечение плода йодом происходит исключительно за счет организма матери, поэтому количество употребляемого йода играет очень важную роль во время беременности. У женщин без предшествующей тиреоидной патологии отмечается снижение обеспечения йодом [29]. Во время беременности наблюдаются дополнительные потери этого элемента вследствие усиления его почечного клиренса, затрат на фетоплацентарный комплекс, что таким образом дает возможность обеспечить выработку тиреоидных гормонов плода. Дефицит йода способствует развитию гиперплазии и гипертрофии клеток ЩЖ матери и плода, что расценивается как компенсаторная реакция, направленная на поддержание гомеостаза тиреоидных гормонов в организме [2, 3, 21, 23, 24]. Недостаток тиреоидных

гормонов в первом и втором триместрах беременности оказывает негативное влияние на процессы эмбриогенеза, особенно на развитие ЦНС плода. Адекватное развитие головного мозга в неонатальном периоде зависит от интрацеребрального уровня T_4 , который находится в прямой зависимости от уровня FT_4 плазмы. Нарушения развития головного мозга ребенка могут способствовать спектру патологий — от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм эндемического невртического кретинизма [18].

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

Итак, нейроэндокринные изменения, происходящие во время беременности, сопровождаются значительными изменениями в гормональном обеспечении жизнедеятельности организма, что касается и тиреоидной системы. Изменения реактивности и адаптационно-приспособительных механизмов, необходимых для нормального развития гестационных процессов, зачастую выходят за пределы физиологических констант, что в свою очередь повышает риск развития патологических изменений в ЩЖ, а нарушение ее функции представляет риск заболеваний ЩЖ и у плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. — М.: КМК, 2001. — 83 с.
2. Фавье М. Микроэлементы и беременность [Текст] / М. Фавье, И. Кининджер // Микроэлементы в медицине. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 2–6.
3. Фадеев В. В. Йоддефицитные заболевания и беременность [Текст] / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // РМЖ. — 2000. — Т. 7, № 18 (100). — С. 866–869.
4. Свиридов О. В. Белки, связывающие тиреоидные гормоны и их физиологическая роль [Текст] / О. В. Свиридов // Проблемы эндокринологии. — 1994. — Т. 49, № 6. — С. 57–63.
5. Браверман Л. И. Болезни щитовидной железы [Текст] / Л. И. Браверман. — М.: Мед., 2000. — 417 с.
6. Волдина Л. А. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Л. А. Волдина. — СПб.: Питер, 2001. — 416 с.
7. Дедов И. И. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей [Текст] / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин, Е. Н. Марова. — М.: Медицина, 2000. — 335 с.
8. Дедов И. И. Эндокринология [Текст] / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М.: Медицина, 2000. — 356 с.
9. Александрова Г. Ф. Болезни щитовидной железы [Текст]: руководство по терапии / Г. Ф. Александрова; под ред. И. П. Палеева. — М.: Мед., 1995. — С. 163–231.
10. Бурумкулова Ф. Ф. Заболевания щитовидной железы и беременность [Текст] / Ф. Ф. Бурумкулова, Г. А. Герасимов // Пробл. эндокринологии. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 27–32.
11. Окороков А. И. Диагностика болезней внутренних органов [Текст]. Т. 2. Диагностика эндокринных заболеваний / А. И. Окороков. — М.: Медицинская литература, 2003. — 576 с.
12. Чобитько В. Г. Заболевания щитовидной железы и беременность [Текст] / В. Г. Чобитько, М. Н. Солун // Тер. архив. — 1994. — № 10. — С. 52–55.
13. Шехтман М. М. Заболевания эндокринной системы и обмен веществ у беременных [Текст] / М. М. Шехтман, Т. М. Варлова, Г. М. Бурдули. — М.: Триада-Х, 2001. — 127 с.
14. Рекомендации по лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы [Текст] / Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 4. — С. 29–39.
15. Шилин Д. Е. Новейшие международные стандарты диагностики и контроля терапии заболеваний щитовидной железы [Текст] / Д. Е. Шилин // Проблемы эндокринологии. — 2004. — № 1. — С. 86–102.
16. Шилин Д. Е. Рекомендации по лабораторной диагностике заболеваний щитовидной железы [Текст] / Д. Е. Шилин // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 29–39.
17. Касаткина Э. П. Гестационная гипотироксинемия и когнитивные функции потомства [Текст] / Э. П. Касаткина, Л. Н. Самсонова, В. Н. Иващенко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 5. — С. 27–31.
18. Касаткина Э. П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства [Текст] / Э. П. Касаткина // Проблемы эндокринологии. — 2003. — Т. 49, № 2. — С. 3–7.
19. Балаболкин М. И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний [Текст] / М. И. Балаболкин // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 4. — С. 31–38.
20. Боярская О. Я. Йоддефицитные заболевания в Украине [Текст] / О. Я. Боярская // Dostog. Журн. для практ. врачей. — 2003. — № 5. — С. 72–74.
21. Дедов И. И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы [Текст] / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 2. — С. 6–13.
22. Донченко Л. А. Влияние йоддефицита на уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови беременных женщин и в плаценте [Текст] / Л. А. Донченко, Н. А. Друккер, Т. И. Бондаренко, Е. В. Королева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2003. — № 2. — С. 55–57.
23. Йоддефицитные заболевания в России. Простое решение сложной проблемы [Текст] / Г. А. Герасимов, В. В. Фадеев, Н. Ю. Свириденко [и др.]. — М.: Адамант, 2002.
24. Паньків В. І. Захворювання щитоподібної залози: навчальний посібник [Текст] / В. І. Паньків. — Чернівці: БДМА, 2003. — 258 с.
25. Ткачук Л. А. Влияние йодного обеспечения на формирование патологии щитовидной железы и частоту осложнений беременности у женщин Киевской области [Текст] / Л. А. Ткачук // Лабораторная диагностика. — 2004. — № 2. — С. 23–27.
26. Заболевания щитовидной железы [Текст] / П. С. Ветшев, Г. А. Мельниченко, Н. С. Кузнецов [и др.] // Сер. Интеллектуальные технологии. — Москва, 1999. — 160 с.
27. Зелінська Н. Б. Захворювання щитовидної залози при вагітності [Текст] / Н. Б. Зелінська. — К.: [б. в.], 2004. — 20 с.
28. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы [Текст] / Г. С. Зефирова. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. — 214 с.
29. Макаров О. В. Щитовидная железа и беременность [Текст] / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, Н. Н. Николаев // РМЖ. — 1997. — № 4. — С. 44–48.