

## **КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ТИРЕОТРОПИНА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

В статье показано изменение уровня тиреоидных гормонов и тиреотропина в процессе физиологически протекающей беременности. Рассмотрен эмбриогенез и особенности функционирования щитовидной железы плода. Указана необходимость коррекции йодной недостаточности.

Ключевые слова: щитовидная железа, тироксин, трийодтиронин, тиреотропин, плацента, плод, йод.

The main changes of T3, T4, TSH levels during physiologically proceeding pregnancy are considered. The embryogenesis and features of functioning of a fetus thyroid gland are described. The necessity of iodine failure correction is specified. Key words: thyroid gland, thyroxin, triiodthyronin, thyrotropin, placenta, fetus, iodum.

Щитовидная железа является важной железой внутренней секреции, вырабатываемые ею тиреоидные гормоны оказывают влияние на метаболические процессы, рост и дифференцировку тканей, синтез белка, стимулируют расщепление жиров, обеспечивают формирование нервной системы и скелета, регулируют деятельность сердечно-сосудистой системы, влияют на половое развитие, менструальную функцию и овуляцию [1, 6, 9].

Синтез и секреция гормонов щитовидной железы (тироксин, трийодтиронин) регулируется с помощью системы «гипоталамус – передняя доля гипофиза» и обеспечиваются механизмами «отрицательной обратной связи». Образовавшийся в гипоталамусе в качестве нейрогормона тиреотропин-рилизинг-гормон (ТТРГ) индуцирует синтез и выделение из гипофиза тиреотропина (TSH). Тиреотропный гормон стимулирует как образование, так и выделение трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Циркулирующее в кровотоке определенное количество данных гормонов регулирует выделение TSH и, возможно ТТРГ, что позволяет поддерживать относительно постоянный уровень гормонов в крови [1, 2, 9]. Щитовидная железа взрослого человека продуцирует 87 мкг Т4 и 8 мкг Т3 в сутки, средняя концентрация Т3 и Т4 в тиреоидной ткани составляет соответственно – 15 и 200 мкг/г, тогда как в плазме концентрация Т4 колеблется от 64,3 – 141 ммоль/л, а Т3 от 1,27 до 2,76 ммоль/л [6, 9]. Кроме того в кровеносном русле в небольших количествах циркулируют реверсивный Т3, уксуснокислые производные Т4 и Т3, дитиронины и монотиронины, однако биологическая активность их незначительная. Более 99% циркулирующих в крови тиреоидных гормонов связано с белками плазмы: тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), тироксинсвязывающим преальбумином (транстиретин) и в небольших количествах с альбуминовой фракцией плазмы. Относительное распределение величины связывания тиреоидных гормонов со связывающими белками напрямую зависит от степени их сродства и концентрации. Трийодтиронин обладает меньшим сродством к белкам плазмы, чем тироксин, поэтому содержание свободной его фракции в плазме почти в 10 раз выше, чем свободной формы тироксина. Вся метаболическая и биологическая активность

тиреоидных гормонов обусловлена свободными фракциями тироксина (FT4 – 0,03 – 0,04%) и трийодтиронина (FT3 – 0,3 – 0,4%), однако собственно гормональный эффект принадлежит, главным образом, трийодтиронину. Необходимо отметить, что около 80% содержащегося в крови Т3 образуется из тироксина в печени, почках и других органах в результате дейодирования [2, 9]. Фармакокинетические данные тироксина и трийодтиронина при пероральном приеме представлены в таблице 1.

*Таблица 1*

**Фармакокинетика тироксина и трийодтиронина  
(Forth W, 1980)**

Действие	T4	T3
Поглощение	75 - 85 %	90 - 100 %
Наступление действия	3 - 5 суток	12 - 48 часов
Продолжительность действия	7 - 10 суток	3 - 5 суток
Период полувыведения	7 суток	14 - 48 часов

Инактивация гормонов щитовидной железы происходит в результате конъюгации с активированной глюкуроновой кислотой или активным сульфатом в результате декарбоксилирования и/или дезаминирования. Кроме того, осуществляется дейодирование гормонов щитовидной железы при помощи тироксиндегалагеназы [1, 2, 15].

Тиреоидные нарушения наиболее часто встречаются в женской популяции. Важно отметить, что даже субклинические формы тиреоидной патологии у беременной женщины могут привести к нарушению адекватного развития плода и новорожденного. При физиологически протекающей беременности отмечается увеличение размеров и объема щитовидной железы, вследствие более интенсивного кровоснабжения ткани щитовидной железы, и увеличение ее массы, то есть формирование зоба. Факторами, стимулирующими данный процесс, могут быть:

- относительная йодная недостаточность, в результате повышенной экскреции йода с мочой, которая всегда отмечается во время беременности в связи с увеличением скорости клубочковой фильтрации;
- повышение чувствительности и высвобождение тиреотропин-рилизинг-гормона (ТТРГ), что, в свою очередь, способствует повышению уровня ТSH;
- повышение концентрации человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), обладающего сходной с TSH структурой (общая б-цепь);
- возрастание степени связывания тиреоидных гормонов с белками крови;
- изменение метаболизма гормонов щитовидной железы в результате функционирования фетоплацентарного комплекса;
- использование йода плодом для синтеза собственных тиреоидных гормонов [7,11,15].

На протяжении всей беременности имеют большое значение процессы физиологической продукции гормонов щитовидной железы, необходимых для сохранения нормальной гестации, а также адекватный транспорт и их метаболизм в периферических тканях-мишенях. Гестационные изменения в

организме беременной определяют состояние эндокринной системы женщины и механизмы ее адаптации. Они напрямую связаны с функцией фетоплацентарного комплекса и созреванием плода на эмбриональной и последующих стадиях внутриутробного развития. Ранее считалось, что тиреоидные гормоны и TSH не проникают через фетоплацентарный барьер, однако проведенные исследования указывают на незначительное прохождение выше перечисленных гормонов через плаценту. Таким образом, около 50% T4 плода образуется из материнского T4, а также за счет усиленной конверсии T4 в T3 в результате повышенной активности 5'-дейодиназы в головном мозге плода. Выявлено, что тироксин определяется в амниотической жидкости еще до того, как начинает функционировать щитовидная железа плода, данное обстоятельство очень важно на ранних стадиях эмбриогенеза, когда закладываются жизненноважные органы плода [1, 6, 14, 16].

В организме здоровой женщины функционирует как минимум три типа ферментов, которые обеспечивают дейодирование тиреоидных гормонов. Активность дейодиназы 1-го типа на протяжении беременности не изменяется. Дейодиназа 2-го типа экспрессирована в плаценте и осуществляет превращение T4 в T3, обеспечивая локальное компенсаторное повышение уровня T3 при снижении уровня T4 в крови беременной женщины. Кроме того, плацента содержит большие количества дейодиназы 3-го типа, которая осуществляет трансформацию T4 в реверсивный T3 (rT3), а также T3 в T2 (дийодтирозин), то есть превращает тиреоидные гормоны в биологически неактивные метаболиты. Необходимо знать, что фетальная гипофизарно-тиреоидная система работает автономно, гормоны матери и плода не находятся во взаимной зависимости. У плода, при изменении условий окружающей среды, отмечается развитие компенсаторно – приспособительных реакций, которые определяют дальнейшее состояние здоровья ребенка. Дисбаланс тиреоидных гормонов матери приводит к нарушениям психоневрологического развития детей. Через плаценту хорошо понижается йод (от данного микроэлемента зависит активность фетальной щитовидной железы), а также антитела к ткани щитовидной железы, ТТГ, тиреостатические препараты и др. [7, 11,16].

Закладка щитовидной железы плода происходит на 4 - 5 неделе беременности, и в 6 - 8 недель гестации отмечаются первые признаки ее гормональной активности. Секреторная активность щитовидной железы плода выявляется к 9 – 11 неделе. Важно учитывать тот факт, что накопление йода щитовидной железой плода происходит на 10 -11 неделе гестации, в данный период она способна концентрировать и связывать радиоактивный йод и синтезировать йодтиронины. Синтез тиреоглобулина и гистологическое становление фетальной щитовидной железы отмечается на 12 - 14 неделе беременности. Активный период функционирования щитовидной железы плода, характеризующийся полной ее дифференцировкой, выявляется на 16 -17 неделе беременности. В данный период отмечается гиперстимуляция щитовидной железы, обусловленная дальнейшим формированием и функционированием фетоплацентарного комплекса, однако в дальнейшем (18 - 24 неделя) происходит снижение функции щитовидной железы, несмотря на то, что в 24 - 28 недель это высокодифференцированный орган, со всеми самостоятельными стадиями гормонообразования. Концентрация свободного T4 у плода во II-ом

триместре внутриутробного развития выше чем в материнском организме, в то время как свободная фракция Т3 ниже. В последующие 33 - 35 недель гестации функция фетальной щитовидной железы остается сниженной, признаки гипofункции железы наблюдаются в 36 - 40 недель беременности [1, 5, 6, 16].

Во время родов в материнском организме происходит значительное увеличение уровня ТSH, через 30 минут после родов у ребенка повышается уровень ТSH до 80 мЕД/л, за счет физиологического стресса при рождении и перевязки пуповины, одновременно происходит увеличение уровня Т3 и Т4. В дальнейшем, в течение первой недели жизни новорожденного отмечается транзиторный гипотиреоз за счет снижения уровня ТSH и тиреоидных гормонов. Соотношение гормонов щитовидной железы устанавливается к 1 - 1,5 месяцам постнатальной жизни [7,13]. Эффекты тиреоидных гормонов в различные периоды жизни человека представлены в таблице 2 [7, 9, 10, 13]:

*Таблица 2*

**Эффекты тиреоидных гормонов в организме человека**

Период жизни	Эффект
Перинатальный	Формирование : <ul style="list-style-type: none"> <li>• нервной системы</li> <li>• скелета</li> </ul>
Перинатальный и постнатальный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ потребление O<sub>2</sub> в тканях (кроме мозга, селезенки, яичек)</li> <li>• регуляция деятельности дыхательного центра</li> <li>• стимуляция эритропоэза</li> <li>• ↑ продукции тепла</li> <li>• положительное хронотропное и инотропное действие на миокард</li> <li>• ↑ чувствительность рецепторов к катехоламинам</li> <li>• ↑ количество катехоламиновых рецепторов в сердечной мышце</li> <li>• стимулируют резорбцию и образование кости</li> <li>• стимулируют функцию желтого тела (важно для поддержания беременности на ранних сроках)</li> </ul>

Беременность является физиологическим процессом, однако в организме женщины отмечаются выраженные гормональные и метаболические изменения. На протяжении всей беременности отмечается активация функции щитовидной железы, несмотря на физиологическую адаптацию данного органа в период гестации. При возникновении беременности в организме женщины повышается уровень эстрогенов, которые стимулируют синтез ТСГ. Содержание ТСГ увеличивается к 16 - 20 неделе, необходимо отметить, что ТСГ во время беременности имеет более продолжительный период полужизни в плазме. Повышение уровня ТСГ, обусловлено также и снижением его клиренса в связи с повышенным содержанием большого числа остатков сиаловых кислот (сиализированные протеины). Высокий уровень ТСГ в первом триместре беременности приводит к временному снижению свободных фракций тиреоидных гормонов (общий Т4 находится в пределах нормы), что приводит к

увеличению TSH по принципу отрицательной обратной связи и восстановлению концентрации свободных тиреоидных гормонов. Уровень эстрогенов на протяжении беременности увеличивается в 100 раз. С 8 - 14 недели гестации отмечается транзиторная стимуляция щитовидной железы женщины за счет чХГ, так как он по молекулярной структуре подобен тиреотропному гормону, за счет одинаковой а-субъединицы и отличается по специфичной b-субъединице. Повышение уровня чХГ приводит к увеличению свободного T4 и незначительному транзиторному подавлению базального уровня TSH. Однако у 1 - 2% женщин во время первого триместра беременности при субнормальном уровне TSH выявляется повышение свободного T3, что характеризуется развитием гестационного транзиторного тиреотоксикоза I-го триместра беременности, за счет чего у пациентки может отмечаться неукротимая рвота. Необходимо отметить, что повышение уровня чХГ на 10000 МЕ/л приводит к увеличению концентрации свободного T4 на 0,6 пмоль/л и подавлению базального уровня TSH на 0,1 мЕд/л. У 18% беременных женщин в первом триместре уровень TSH может опускаться ниже нижней границы нормы, что указывает на выраженную стимуляцию щитовидной железы. На протяжении второго и третьего триместра беременности уровень TSH возвращается к нормальным параметрам. При нормально протекающей беременности у женщины уровень свободной фракции T4 выше в начале беременности, за счет увеличения чХГ, транзиторного снижения TSH, во втором триместре концентрация свободных фракций тиреоидных гормонов уменьшается, в третьем триместре гестации также не высокая. Продукция тироксина у женщины во время беременности может возрастать на 30 - 50% [1, 6, 11, 13]

Беременность является пусковым фактором развития йодного дисбаланса и приводит к состоянию относительного дефицита йода, который необходим для нормального течения гестации. Йод – эссенциальный микроэлемент, имеющий важное биологическое значение, так как является составной частью молекул гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина). При дефиците данного микроэлемента в организме человека возникают йоддефицитные состояния, которые способствуют появлению йоддефицитных заболеваний. Данный термин объединяет целый ряд заболеваний, обусловленных дефицитом поступления йода в организм человека. Республика Беларусь относится к странам с легкой и средней выраженностью йодной недостаточности [1, 3, 8, 12, 15]. Дефицит йода во время беременности отрицательно влияет на репродуктивную функцию и жизнеспособность потомства, увеличивает количество выкидышей и мертворождений. Развитие зоба при беременности напрямую коррелирует со степенью поступления йода в организм женщины. Йодная недостаточность приводит к снижению уровня тиреоидных гормонов в крови плода. Коррекция йодной недостаточности при планировании беременности приводит к нормализации тиреоидного статуса и практически полному предупреждению формирования зоба как у матери, так и у плода (табл.3) [6, 8, 17]:

## Нормы ежедневного потребления йода (ВОЗ, 1996)

Группы населения	Норма ежедневного потребления йода (мкг)
Дети грудного возраста (первые 12 месяцев)	50
Дети младшего возраста (от 2 до 6 лет)	90
Дети школьного возраста (от 7 до 12 лет)	120
Взрослые (от 12 лет и старше)	150
Беременные и лактирующие женщины	200

На протяжении всей беременности женщина должна получать сбалансированное питание с повышенным содержанием микроэлементов, витаминов, продуктов содержащих белок. Однако этого недостаточно и уже при планировании беременности женщине назначают витаминно-микроэлементные комплексы, содержащие 150 мкг йода в сутки, при необходимости дополнительно 100-200 мкг Йодида («Мерк», Германия) или Калия йодида («Берлин Хеми», Германия) в постоянном режиме, под контролем уровня TSH, тиреоидных гормонов. Во время беременности при наличии небольшого диффузного увеличения щитовидной железы необходим постоянный, ежедневный прием Йодида (Калия йодида) в дозе 200 – 300 мкг. При необходимости коррекция тиреоидного статуса проводится с помощью йодсодержащих препаратов (Йодид-200, Калия йодид-200) и синтетических гормонов щитовидной железы (Эутирокс «Мерк»; L-тироксин «Берлин Хеми») в суточной дозе от 50 до 150 мкг. Данный метод лечения позволяет предотвратить рост зоба у женщин во время беременности за счет супрессии TSH синтетическими гормонами щитовидной железы и корректировать йодную недостаточность у матери и плода. Во время лактации необходимо продолжить прием Йодида (Калия йодид) в дозе 150 - 200 мкг в сутки, при отсутствии патологии щитовидной железы у ребенка [4, 6, 7, 11,15].

Вопрос о верхней границе нормы потребления йода на сегодняшний день не однозначен. Наибольшее количество йода, не влияющее на функцию щитовидной железы, определяется разными авторами в пределах 500 - 1000 мкг в сутки, что соответствует обычному потреблению йода в США. Однако многими исследованиями показано, что введение более 500 мкг/сут йода в организм человека, вызывает изменение тиреоидного статуса, особенно у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах [1,12]. Физиологические доза йода не оказывают отрицательное влияние на организм человека, не способствуют развитию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в то же время невозможно четко трактовать реакцию на избыточное поступление йода, так как она зависит от предшествующего состояния щитовидной железы [1, 5, 17].

Опыт работы Республиканского центра по оказанию помощи беременным женщинам с эндокринной патологией подтверждает результаты многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что совместные усилия беременной женщины и врача способствуют адекватному течению

беременности и препятствуют появлению патологических явлений во время гестации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни щитовидной железы. Пер. с англ. /Под ред. Л.И. Бравермана. – М.: Медицина, 2000. - 432 с.
2. Гормонотерапия: Пер. с нем. /Под ред. Шамбаха Х., Кнаппе Г., Карола В. – М.: Медицина. - 1988.- 416 с.
3. Данилова Л.И. Эндемический зоб: клинические аспекты. Проблемы // Мед. новости. – 1997. - № 6. – С. 3 - 11.
4. Забаровская З.В., Катушкина А.П., Костеева И.А., Губкевич Н.И. Йоддефицитные заболевания: новые взгляды на старую проблему //Здравоохранение. – 2002. - № 2. – С.30 – 35.
5. Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Петрова Л.М. и др. Роль йодного обеспечения в неонатальной адаптации тиреоидной системы //Пробл. эндокринологии. – 2001. - № 3. – С.10 - 15.
6. Мельниченко Г.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Малясова С.В. Заболевания щитовидной железы и беременность // Русский мед. журнал. – 1999. - № 3. – С. 36 – 42.
7. Мурашко Л.Е., Мельниченко Г.А., Клименченко Н.И. и др. Щитовидная железа и беременность //Проблемы берем. - 2000. - № 1. – С. 7 - 10.
8. Щеплыгина Л.А. Новые возможности профилактики нарушений здоровья детей в йоддефицитном районе //Российский педиатрический журнал. – 1999. - № 4. - С.11 - 15.
9. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты /Под ред. проф. А.И. Кубарко и проф. S Yamashita. Минск – Нагасаки, 1998. – 368 с.
10. Aghnini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E. et al. The spectrum of thyroid disorders in iodine-deficient community: the Pescopagano survey //J Clin Endocrinol Metab. – 1999. - Vol. 84. – P. 561-566.
11. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of thyroid iodide transporter.// Natur. – 1996. - Vol. 379. – P. 458-460.
12. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD. Two simple methods for measuring iodine in urine // Thyroid. – 1993. - Vol. 3. – P.119-123.
13. Glinioer R. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology //Endocrine Reviews. – 1997. - Vol.18, N3. – P.404-433.
14. Lazarus John H. Thyroid hormones and neurodevelopment // Clin. Endocrinol. – 1999. - Vol. 2. – P.147-148.
15. Nauman J., Glinioer D., Braverman L.E., Hostalek U. The Thyroid and Iodine. – Warsaw. - 1996. – 225 p.
16. Vtrmiglio F, Lo Presti VP, Scaffidi G et al. Maternal hypothyroxinaemia during the first of gestation in an iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders // Clin. Endocrinol. - 1995. - Vol. 42. – P.409- 415.
17. WHO, UNICEF, ICCIDD. Recommended Iodine Levels in Salt and Guidelines for Monitoring Their Adequacy and Effectiveness. – Geneva, 1996.